Thannhausers
Lehrbuch des Stoffwechsels
und der
Stoffwechselkrankheiten

ZWEITE AUFLAGE

Völlig neu bearbeitet von F Bertram, Hamburg · M Böszörmenyi, Paris · G W Daugherty, Rochester (Minn.) · P. Fallot, Saclay · K Felix, Frankfurt/M · J Fellig, Cambridge (Mass.) · B Hess, Heidelberg · C v Holt, Hamburg · H Hungerland, Giessen · J Kühnau, Hamburg · H C Moll, Rochester (Minn.) · M Pollycove, Berkeley (Calif.) · M Stefanini, Boston (Mass.) · J Waldenström, Malmö · N Zöllner, München

Herausgegeben von

NEPOMUK ZÖLLNER

Privatdozent für Innere Medizin, München

Mit einem Geleitwort von

S J THANNHAUSER

Boston (Mass.)

Mit 230 Abbildungen und 124 Tabellen



1957

GEORG THIEME VERLAG · STUTTGART

Druck und Einband: R. Oldenbourg, Graphische Betriebe GmbH, München

ZUM GELEIT

Der Beginn der Musik war der Rhythmus
Der Anfang der Forschung war die schöpferische Idee

Die erste Auflage dieses Buches (1929) war zu einer Zeit geschrieben in der eine Epoche der biochemischen Forschung ihr Ziel die Erkennung der einzelnen Bestandteile der organischen Materie zum größten Teil erreicht hatte Mit berechtigtem Stolz hatte man die vielen Mosaiksteine welche das Bild der organischen Natur formen richtig gesetzt Es war gelungen durch Synthese im Reagensglas die natürlichen Bausteine nachzubilden

Das festgefügte Bild dieses Mosaiks begann in der jüngsten Epoche der biochemischen Forschung plötzlich lebendig zu werden und sich zu bewegen Angeregt durch die grundlegenden Methoden und Erkenntnisse OTTO WARBURGS begann in den letzten dreißig Jahren in allen Teilen der Welt die Erforschung des Mechanismus der enzymatischen Reaktionen

Der Mechanismus der Oxydation und Reduktion im Stoffwechsel wurde aufgeklärt Die chemische Struktur der verschiedenen Coenzyme ihre Aufgaben im Ana und Katabolismus im intermediären Stoffwechsel wurden entdeckt Mit Hilfe von Isotopen gelang es den Forschern speziell in den Laboratorien der USA viele Zwischenreaktionen des Auf und Abbaues der Materie im Zellstoffwechsel aufzuzeigen Die Dynamik des intermediären Stoffwechsels früher meistens eine rhetorische Phrase wurde dem Experimente zugänglich Durch die Produktivität dieser Forschung wurde es immer schwieriger die Literatur der Teilgebiete kritisch zu beurteilen Aus diesem Grunde habe ich es nicht gewagt eine neue Auflage des Stoffwechselbuches das dem Arzt ein Führer und Ratgeber sein soll allein zu schreiben

Es ist mir eine besondere Genugtuung daß mein früherer Mitarbeiter und Freund DR ALFONS ZÖLLNER es unternommen hat Autoren verschiedener Länder erfahren in den Teilgebieten zu veranlassen mit ihm das alte Buch neu erstehen zu lassen Ich selbst habe mich mit keinem Kapitel beteiligt da eine neue jüngere Generation zu Worte kommen sollte Es ist den einzelnen Autoren vollauf gelungen die alte und neue Literatur kritisch dem Leser zu unterbreiten Die Ärzte werden veranlaßt alte Anschauungen zu revidieren und sich eine eigene Meinung zu bilden Es wird an vielen Stellen des Buches versucht komplizierte Vorgänge des Stoffwechsels dem Verständnis näherzubringen Der Arzt ist leider sehr oft einer Art intellektueller Unehrlichkeit ausgesetzt indem Vorgänge im Organismus nur mit einem neuen Namen belegt werden ohne daß ein tieferes Verständnis für den Mechanismus dieser Vorgänge ubermittelt wird Es war und ist die Aufgabe dieses Buches aufzuklären und naturwissenschaftliches Denken in den Mittelpunkt ärztlichen Handelns zu stellen

Der Wissenschaftler ist stolz daß er so viel gelernt hat
Der Weise ist demütig daß er nicht mehr lernen konnte
(Frei übersetzt nach William Cowper)

Boston Januar 1957 S J THANNHAUSER

Vorwort

Der ersten Auflage des Thannhauserschen Lehrbuches des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten (1929) konnte nach 1933 zunächst keine zweite folgen. Erst einige Jahre nach Ende des letzten Krieges wurde eine Neubearbeitung geplant. Es erwies sich, daß ein Einzelner das gesamte Gebiet des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten heute nicht mehr mit der für ein Lehrbuch notwendigen Gründlichkeit bearbeiten kann. Glücklicherweise gelang es, bedeutende Sachkenner, die meisten von ihnen Freunde oder Schüler THANNHAUSERS, für die Neubearbeitung zu gewinnen. Die Übersetzung fremdsprachlicher Kapitel habe ich zusammen mit meinen Mitarbeitern DR. GERTRUD BRAUN, DR. STEFAN ERNST, DR. ERWIN KÖNIG und ELISABETH ROTHEMUND selbst besorgt. Ich hoffe, daß dies der Art des Buches zugute gekommen ist.

Es gibt viele Möglichkeiten, ein Stoffwechselkapitel zu schreiben, und so war zu befürchten, daß die Originalität der Einzelnen eine Schwäche des Buches im gesamten verursachen würde. Es zeigte sich indes, daß durch die Zusammenordnung von Darstellungen, die alle auf das Wesentliche ihres Gebietes zielen, wie von selbst ein geschlossenes Ganzes entsteht. Weist das neue Buch wegen der Vielzahl der Autoren auch nicht mehr die einheitliche Konzeption der ersten Auflage auf, so bietet es dafür ein aufschlußreiches Beispiel für das Gemeinsame, d. h. Grundlegende an den Manifestationen wissenschaftlichen Forschens.

Bei der Planung des Buches wurde versucht, nicht nur die einzelnen Stoffwechselkrankheiten zu berücksichtigen, sondern auch alle anderen Stoffwechselstörungen, die in der Klinik beobachtet werden. Die Einteilung der Kapitel geht konsequent von den Stoffwechselsystemen aus. Deshalb werden z. B. die Mangelzustände an den Vitaminen Niacin, Riboflavin und Aneurin bei den biologischen Oxydationen und nicht in einem Avitaminosenkapitel, das doch keinen inneren Zusammenhang haben könnte, geschildert.

Grundlage der Rechtschreibung der naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter war das Buch von HUBERT JANSEN. Wörter, für die JANSEN keine Vorschrift gibt, wurden nach dem Medizinischen Wörterbuch von VOLKMANN geschrieben; gelegentlich habe ich mir erlaubt, die Schreibweise an JANSEN anzugleichen. Die Rechtschreibung wissenschaftlicher Ausdrücke nach DUDEN ist zu volkstümlich (so schreibt er Kalzium statt Calcium vor); eine etymologische Schreibweise ist undurchführbar, will man nicht Kysten anstelle von Cysten schreiben. EDUARD MEYER hat zu einem ähnlichen Problem der Rechtschreibung in seiner „Geschichte des Altertums" bemerkt: „Da habe ich keinen anderen Ausweg gesehen, als ganz prinzipienlos zu verfahren."

Es war selbstverständlich, allen Kapiteln Literaturverzeichnisse anzugliedern; es wäre erfreulich, wenn diese Verzeichnisse — die beim Umfang der heutigen Literatur nicht mehr vollständig sein können — die Lust, zu den Quellen vorzudringen, wecken würden. In einer eigenen Liste wurden die für den Stoffwechsel wichtigen Arzneimittel unter ihrer wissenschaftlichen Bezeichnung den Präparatennamen gegenübergestellt. Im Text wurden auch schließlich die wissenschaftlichen Bezeichnungen verwendet.

Die von mir selbst verfaßten Kapitel entsprechen weitgehend dem Arbeitsgebiet des Thannhauserschen *Kreises in Boston dem ich einige Jahre angehoren durfte* Herr Dr Thannhauser war so freundlich mir die Verwendung seiner eigenen Formulierungen aus der ersten Auflage zu erlauben in der historischen Einleitung habe ich von dieser Erlaubnis reichlich Gebrauch gemacht Daruber hinaus hat Herr Dr Thannhauser alle meine Beitrage gelesen Fur seine anregenden und belehrenden Diskussionen die auch wenn wir in manchen Punkten zu keiner Einigung kommen konnten meine Darstellungen stark beeinflußt haben bin ich ihm zu tiefem Dank verpflichtet

Es ist mir eine angenehme Pflicht meinem Chef Herrn Professor Dr Walter Seitz fur das Verstandnis zu danken mit dem er meine Bemuhungen beobachtet hat und fur sein Entgegenkommen mich vom klinischen Dienst zeitweise weitgehend zu befreien Ein besonderer Dank gilt meiner Mitarbeiterin Elisabeth Rothemund die mir viel Arbeit abnahm Freunden und Kollegen bin ich fur Geduld Meinungsverschiedenheit und Zusammenarbeit dankbar

In Deutschland wird in den letzten Jahren viel von einer Krise der Schulmedizin *gesprochen Es handelt sich aber nicht um eine Krise der Schulmedizin sondern um* einen Mangel an Menschen die sich die Kenntnisse der Schulmedizin tatsachlich erwerben um sich ihrer dann in rechter Weise zu bedienen Nicht die Medizin ist zu reformieren bessere menschliche Bildung ist zu erstreben Man darf glaube ich ruhig feststellen daß die Großen der Schulmedizin auch große Arzte waren und sind Einen der ihren versuchen wir dadurch zu ehren daß wir das von ihm zuerst geschriebene Lehrbuch unter seinem Namen fortfuhren Eine noch echtere Ehrung wurde uns aber gelingen wenn wir seinem menschlichen und arztlichen Vorbild nachkommen konnten dem Vorbild eines Geistes der — ich zitiere Martini — den Willen zum Gluck mit viel Gute und viel Lebensweisheit vereint

Munchen Marz 1957

Nepomuk Zollner

Mitarbeiter

Dr. Ferdinand Bertram
apl. Professor für Innere Medizin an der Universität Hamburg, Chefarzt der II. Medizinischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek, Hamburg

Dr. Marta Boszormenyi
Attachée de Recherches à l'Institut National d'Hygiène, Paris

Guy W. Daugherty, M.D.
Section of Medicine, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota

Dr. Pierre Fallot
Chef Adjoint du Service de Biologie au Commissariat à l'Energie Atomique, Saclay, Seine et Oise, France

Dr. Kurt Felix
o. Professor für Physiologie und Physiologische Chemie an der Universität Frankfurt a. Main, Direktor des Institutes für Vegetative Physiologie der Universität Frankfurt a. Main

Dr. Josef Fellig
Research Associate in Biochemistry, Division of Biochemistry, Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts

Dr. Benno Hess
wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg

Dr. Claus von Holt
Privatdozent für Physiologische Chemie an der Universität Hamburg, wissenschaftlicher Assistent am Institut für Physiologische Chemie der Universität Hamburg

Dr. Heinz Hungerland
o. Professor für Kinderheilkunde an der Universität Gießen, Direktor der Kinderklinik der Universität Gießen

Dr. Joachim Kühnau
o. Professor für Physiologische Chemie an der Universität Hamburg, Direktor des Instituts für Physiologische Chemie an der Universität Hamburg

Dr. Hanns C. Moll
Fellow in Medicine, Mayo Foundation, Rochester, Minnesota

Myron Pollycove, M.D.
Research Associate and Research Hematologist, Donner Laboratory and Donner Pavilion, University of California, Berkeley, California

Mario Stefanini, M.D.
Associate Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Director of Research Laboratory and Hematologist, St. Elizabeth's Hospital, Established Investigator, American Heart Association, Boston, Massachusetts

Dr. Jan Waldenström
Professor für Innere Medizin an der Universität Lund, Direktor der Medizinischen Klinik des Malmö Allmänna Sjukhus, Malmö

Dr. Nepomuk Zöllner
Privatdozent für Innere Medizin an der Universität München, wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Poliklinik der Universität München

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der Abkurzungen

Die Abkurzungen der gelaufigen physikalischen Maßeinheiten sind nicht aufgefuhrt

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphorsaure
AHG	Antihamophiles Globulin
AMP	Adenosinmonophosphorsaure Adenylsaure
APP	Aneurinpyrophosphat
ATP	Adenosintriphosphorsaure
B	Base ein beliebiges Kation
CDP	Cytidindiphosphorsaure
CMP	Cytidinmonophosphorsaure Cytidylsaure
CoA	Coenzym A
CTP	Cytidintriphosphorsaure
DNS	Deoxyribonucleinsaure
ΔE_0	Potentialdifferenz in Volt
$\Delta E'_0$	Potentialdifferenz in Volt bei pH 7
ΔF	Anderung der freien Energie
ΔH	Wärmetonung bei konstantem Druck
ΔU	Anderung d inneren Energie
DH Cyclus	Dickens Horecker Cyclus
DOCA	Deoxycorticosteronacetat
DPN+ bzw DPN	Disphosphorpyridinnucleotid Coenzym I oxydierte Form
DPNH bzw DPNH₂	Diphosphorpyridinnucleotid Coenzym II reduzierte Form
e	Elektron
E_0	Normalpotential in Volt
EM Abbauweg	Embden Meyerhof Abbauweg
F	Faraday
FAD bzw FAD	Flavinadenindinucleotid oxydierte Form
FADH bzw $FADH_2$	Flavinadenindinucleotid reduzierte Form
FMN	Flavinmononucleotid
GDP	Guanosindiphosphorsaure
GMP	Guanosinmonophosphorsaure Guanylsaure
GTP	Guanosintriphosphorsaure
HVL	Hypophysenvorderlappen
IDP	Inosindiphosphorsaure
IMP	Inosinmonophosphorsaure Inosinsaure
ITP	Inosintriphosphorsaure
K_m	Michaeliskonstante
LF	Labiler Faktor der Blutgerinnung
mval	Milliäquivalent
n	Zahl der Elektronen
NMN	Nicotinsaureamidnucleotid
NNR	Nebennierenrinde
ox	oxydiert
~p	energiereiche Phosphatbindung
P	Orthophosphat (Orthophosphorsaure)
PP	Pyrophosphat (Pyrophosphorsaure)
PRPP	Phosphoribosylpyrophosphat
PTA	Plasma Thromboplastin Vorlaufer
PTC	Plasma Thromboplastin Komponente
PTF	Thromboplastischer Plasmafaktor
Q_{O_2}	Sauerstoffverbrauch (mm^3/mg Trockengewicht und Stunde)
$Q^{O_2}_{ATP}$	ATP Bildung unter Sauerstoff
Q^{N}_{ATP}	ATP Bildung unter Stickstoff
$Q^{N_2}_{M}$	Milchsaurebildung unter Stickstoff
red	reduziert
RNS	Ribonucleinsaure
~S	energiereiche Schwefelbindung
SF	Stabiler Faktor der Blutgerinnung
SPCA	Serum Prothrombin Umwandlungs Accelerator
StE	Stoffwechseleinheit
STH	*Somatotropes Hormon*
TCC	Thromboplastische cellulare Komponente
$T\Delta S$	Anderung der Entropie
TPC	Thromboplastische Plasmakomponente
TPN+ bzw TPN	Triphosphorpyridinnucleotid Coenzym II oxydierte Form
[illegible]	[illegible]
UDP	Uridindiphosphorsaure
UDPG	Uridindiphosphatglucose
UMP	Uridinmonophosphorsaure Uridylsaure
UTP	Uridintriphosphorsaure

Gesamtstoffwechsel

Von

Nepomuk Zöllner

Geschichte der Stoffwechselforschung

Das Wasser, das Feuer, die Luft und die Erde sind die Grundstoffe, aus denen man sich im klassischen Altertum die organische und anorganische Natur aufgebaut dachte. Der Mensch, das höchst organisierte Wesen der Natur, ist ebenfalls aus diesen Grundstoffen gebildet. Diesen Gedanken finden wir bereits bei HIPPOKRATES (460 bis 364 v. Chr.) angedeutet, er gewinnt bei GALEN (131—200 n. Chr.) feste Gestalt. Die vier Galenschen Kardinalsäfte des Körpers versinnbildlichen die Eigenschaften der vier Naturelemente.

Das Blut ist feucht und warm wie die Luft, der Schleim ist feucht und kalt wie das Wasser, die gelbe Galle ist trocken und warm wie das Feuer, die schwarze Galle ist trocken und kalt wie die Erde. Sind diese Säfte im Körper richtig verteilt und gemischt, so ist der Körper gesund. Ist dies nicht der Fall, herrscht einer der Säfte in irgendeinem Teil des Organismus vor, so entsteht eine falsche Mischung, eine Dyskrasia. Die Dyskrasia ist die Ursache der Krankheit. Die alten Griechen wußten natürlich, daß der Körper, wie er sich dem forschenden Auge darbietet, aus Fleisch und Blut, Knochen, Organen und Haut besteht. Sie müssen aber irgendwie bereits erfahren haben, daß eine treffende Wertung des lebenden Körpers durch diese einfache anatomische Einteilung nicht erreicht werden kann, sondern daß andere, nicht ohne weiteres sichtbare Unterscheidungsmerkmale für die funktionelle Ordnung von ausschlaggebender Bedeutung sind. Diese Anschauungsweise der Krankheitsgenese ist die erste und reinste Form der Humoralpathologie. Aus dem fehlerhaften Wechsel der Säfte entsteht jede Krankheit. Im Wandel der Zeiten ist die Krankheitserkenntnis fortgeschritten. Aber der Grundgedanke GALENS, die „Dyskrasia", ist gewissermaßen die klassische Deutung derjenigen Krankheiten, die wir heute als Stoffwechselkrankheiten zusammenfassen.

Über die stofflichen Vorgänge innerhalb des Körpers, über den Zweck und die Umsätze der aufgenommenen Nahrung finden wir bei den Griechen und Römern keine realen Angaben. Die Philosophie suchte nach logischen Erklärungen, doch fehlten die experimentellen Voraussetzungen dazu. So blieb es bei Einzelbeobachtungen und Vorstellungen, und nahezu eineinhalb Jahrtausend begnügte man sich damit. Erst die Renaissance brachte wieder den Drang zur Erforschung der Probleme der Lebenserscheinungen, zunächst aber die Entwicklung der Anatomie. Die großartige Entwicklung, welche die Anatomie und in ihren Fußstapfen die Physiologie damals nahmen, drängte das uns heute beachtlich modern anmutende Dyskrasiekonzept in den Hintergrund. Jedoch war dies gut, denn die langsam einsetzende *Erforschung* des Stoffwechsels konnte nun, von allzu umfassenden Vorstellungen unbelastet, ihren experimentellen Weg gehen.

Bereits zur Zeit der Renaissance erkannte LEONARDO DA VINCI (1452—1519) daß ein tierisches Lebewesen nur in einer Atmosphare existenzfahig ist, in der auch eine Flamme brennen kann, doch blieb diese Erkenntnis drei Jahrhunderte ungenutzt vielleicht vergessen, wahrscheinlich unverstanden

Die Heilkunde hatte in jenen Zeiten ihre hervorragenden Pflegestätten an den Universitäten Oberitaliens In Padua beschäftigte sich um die Wende des 16 Jahrhunderts SANCTORIUS mit dem Problem, daß das Gewicht der eingefuhrten Nahrung großer ist als das Gewicht der ausgeschiedenen Kot und Urinmengen Ein Holzschnitt hat uns den Versuch des SANCTORIUS, den ersten Stoffwechselversuch am Menschen uberliefert Auf einer großen einarmigen Waage ist ein Stuhl aufgehangt, auf dem der Gelehrte sitzt Das Gewicht der eingefuhrten Nahrungsmenge wurde genau zugewogen Das Gewicht des SANCTORIUS wurde wahrend der Verdauung geringer als sein Anfangsgewicht zuzuglich des Gewichts der aufgenommenen Nahrung Irgendein wagbarer Stoff mußte also unsichtbar den Korper verlassen haben SANCTORIUS nannte diesen Vorgang „perspiratio insensibilis' und legte in seinem Lebenswerk De medicina statica aphorismi den großten Wert auf deren Kenntnis

Die Fuhrung in der Pflege der Wissenschaften ubernahmen von den Italienern um die Mitte des 17 Jahrhunderts die Franzosen Englander und Hollander In diese Zeit fallt die Grundung der von Ludwig XIV besonders dotierten Akademie der Wissenschaften in Paris und einer ahnlichen Einrichtung, der Royal Society in London NICHOLAS LE FEVRE beobachtete daß Metalle beim Gluhen an Gewicht zunehmen und außerte die Ansicht, daß dies durch die Aufnahme eines Gases, das er auch fur die Atmung der Tiere verantwortlich machte, geschehe VAN HELMONT (1577 bis 1644) beschrieb ein neues Gas in dem das Leben unmoglich ist Dieses „Waldgas' ist das Kohlendioxyd ROBERT BOYLE (1621—1679) zeigte, daß das Leben und das Brennen einer Flamme unter vermindertem Druck in einer Glasglocke unmoglich sind Die genialen Ideen BOYLES fuhrte JOHN MAYOW (1640—1679) weiter In einer Schrift uber Respiration schreibt er Die Luft verliert bei der Respiration, ahnlich wie durch die Flamme etwas von ihrer elastischen Kraft *Man muß glauben, daß die Lebewesen in gleicher Weise wie die Flamme* Teile der gleichen Art absorbieren MAYOWS Lehren fanden keine Verbreitung, sie wurden von dem Erfolg einer hypothetischen Lehre der Verbrennungserscheinungen der Phlogistontheorie ubertont

STAHL (1660—1734) der Leibarzt des Konigs Friedrich Wilhelm I von Preußen, stellte die Hypothese auf daß alle brennbaren Stoffe eine Substanz, das „Phlogiston enthalten welche die Verbrennung ermogliche Man suchte *das Phlogiston* in der Atmosphare und fand Wasserstoff Sauerstoff und Stickstoff

nd nannte das
serstoff
ieß eine

Kerze in einem kleinen von der Atmosphare abgesperrten Raum so lange brennen, bis sie von selbst verloschte In den gleichen Raum stellte *er eine wachsende grune Pflanze* Nach einer Reihe von Tagen fand er, daß eine Kerze wiederum in diesem Raum brennen konnte Ein weiterer Versuch PRIESTLEYS zeigt daß beim Erhitzen von Quecksilberoxyd auf Rotglut ein Gas entsteht, in welchem *eine Kerze mit großer Flamme brennt* PRIESTLEY schloß aus diesen Versuchen daß sowohl durch die wachsende Pflanze als auch beim Erhitzen des roten Quecksilbers ein Gas entsteht das er dephlogisticated air nannte „Dephlogisticated air nennen wir heute Sauerstoff

CAVENDISH beobachtete bereits, daß aus zwei Teilen „inflammable air" und einem Teil „dephlogisticated air" durch den elektrischen Funken Wasser entsteht. RUTHERFORD (1749—1819) endlich fand, daß in einem kleinen abgeschlossenen Raum, in dem eine Kerze bis zum Verlöschen gebrannt hat, Alkali „fixed air" (das ist Kohlendioxyd) aufnimmt und eine beträchtliche Menge eines Gases zurückbleibt, das die Flamme sofort zum Erlöschen bringt. Er nannte dieses Gas „residual air". Die Bezeichnung „residual air" wurde später durch Stickstoff ersetzt. Die großen Entdeckungen waren gemacht und die ersten Schritte getan zur Erkenntnis von Naturvorgängen, deren genaueres Verständnis allerdings dem Genie LAVOISIERS vorbehalten blieb. LAVOISIER (1743—1794) erkannte, daß Kohlendioxyd eine Verbindung von Kohle und Sauerstoff ist. Erhitzt man Quecksilberoxyd allein, so entsteht nur Sauerstoff (air respirable), Quecksilberoxyd mit Kohle geglüht, läßt Kohlendioxyd (BLACK [1728—1799] PRIESTLEY) entstehen.

LAVOISIER (1) schloß einen Sperling in eine Glasglocke ein und zeigte, daß aus der abgeschlossenen Atmosphäre Brennstoff, das ist Sauerstoff, verschwindet und dafür Kohlendioxyd entsteht. Ausgehend von dieser Erkenntnis, machten LAVOISIER und LA PLACE (2) im Jahre 1780 ihre für die Ernährungsphysiologie grundlegenden Untersuchungen. Die Forscher bestimmten die Menge Kohlendioxyd („air fixe"), welche ein Meerschweinchen in 10 Stunden produziert. Ein weiteres Meerschweinchen wurde die gleiche Zeit (10 Stunden) in ein von den Untersuchern konstruiertes Eiscalorimeter gesetzt und die Menge Eis ermittelt, die in 10 Stunden geschmolzen wurde. Hierauf wurde festgestellt, wieviel Kohle beim Brennen die gleiche Menge Kohlendioxyd liefert wie das Meerschweinchen im 10 Stunden Versuch. Diese Kohlenmenge wurde im Calorimeter verbrannt und ebenfalls die geschmolzene Eismenge festgestellt. Im Tierversuch wurden 224 Grains Kohlendioxyd erzeugt und dabei 13 Unzen Eis geschmolzen. Bei der Verbrennung der ermittelten Kohlenmenge wurden 224 Grains Kohlendioxyd gebildet und 10,4 Unzen Eis geschmolzen. LAVOISIER erkannte selbst, daß diesem Versuch Genauigkeitsfehler anhaften. Die Extremitäten der Meerschweinchen waren erfroren, das Respirationswasser wurde dem Schmelzwasser zugezählt, die Eistemperatur steigerte die Wärmebildung im Tier. Trotzdem hielt LAVOISIER das Entscheidende seines Experimentes fest: *„Die zweierlei Art der Wärme — animalische Wärme und Verbrennungswärme der Kohle — haben nahezu den gleichen Effekt. Wir können direkt, ohne Hypothese, schließen, daß die tierische Wärme zum größten Teil durch die Umwandlung von Sauerstoff („air pur") in Kohlendioxyd („air fixe") entsteht."* Fast gleichzeitig zeigte CRAWFORD (1748—1795) in England, daß, gleichgültig ob in einem Wassercalorimeter eine Wachskerze oder Kohle brennt oder ein Meerschweinchen lebt, für eine bestimmte verbrannte Sauerstoffmenge die Temperatur des Wassers im Calorimeter um den gleichen Betrag ansteigt.

In weiteren Untersuchungen konnte LAVOISIER die Zusammensetzung von Wasser, Salpeter und Schwefelsäure aufklären und die Phlogistontheorie durch eine exakte experimentelle Darstellung in einer Schrift „Überlegungen über Phlogiston" widerlegen. Trotzdem konnten die großen Chemiker jener Zeit PRIESTLEY, CAVENDISH und SCHEELE sich nicht von der Phlogistontheorie losreißen, nur BLACK bekannte sich zu den Anschauungen LAVOISIERS.

Den Höhepunkt des wissenschaftlichen Schaffens LAVOISIERS bilden die ersten Respirationsversuche, die er zusammen mit SEGUIN anstellte. SEGUIN gebührt das Verdienst, die zu den Respirationsversuchen nötige Gasanalyse als Methode ausgearbeitet zu haben. Die Apparate, welche LAVOISIER zu diesen Versuchen benutzte,

sind leider nicht beschrieben, wir besitzen nur Bilder, welche die Frau LAVOISIERS unter Beihilfe des berühmten Malers GÉRARD DAVID aus dem Gedächtnis nach dem Tode ihres Gatten anfertigte Sie besitzen leider mehr künstlerischen als wissenschaftlichen Wert Wenn auch die Versuchsanordnung nicht überliefert ist, die Versuchsresultate sind erhalten

1 Die stündliche Sauerstoffmenge, die ein ruhender, fastender Mensch bei 26° aufnimmt beträgt 1210 Kubikzoll = 24 l
2 Bei einer Temperatur von 12° steigt der Sauerstoffverbrauch auf 1344 Kubikzoll = 27 l
3 Die gleiche Versuchsanordnung, aber mit Nahrungsaufnahme, zeigt einen Sauerstoffverbrauch von 1800—1900 Kubikzoll = 36—38 l
4 Wird gleichzeitig körperliche Arbeit geleistet so steigt die verbrauchte Sauerstoffmenge auf 3200—4600 Kubikzoll = 65—91 l

LAVOISIER fand so in seinen Versuchen, daß die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes und des ausgeschiedenen Kohlendioxydes von Umgebungstemperatur, Nahrungsaufnahme und Arbeit abhängig ist

Bewundernd stehen wir vor dem Genie LAVOISIERS, der kurz nachdem er den Chemismus der Verbrennungserscheinung erkannte, seine Entdeckung auf die Probleme der Lebenserscheinungen mit zwingender Schlußkraft anwendete «La vie est une fonction chimique» LAVOISIER starb unter der Guillotine Bei seiner Enthauptung flüsterte der berühmte Mathematiker LAGRANGE seinem Nachbar zu „Nur ein Augenblick, und dieses Haupt fiel, 100 Jahre werden nicht ausreichen, um einen Kopf wie diesen wieder erstehen zu lassen

LAVOISIER glaubte daß die Verbrennung im Organismus sich in der Lunge vollziehe Hier solle eine Flüssigkeit, die Wasserstoff und Kohlenstoff enthalt, durch den eingeatmeten Sauerstoff zu Wasser und Kohlensäure verbrannt werden LAVOISIERS Freund LAGRANGE hielt dieser Hypothese entgegen, daß in diesem Fall die Temperatur in der Lunge höher sein müsse als irgendwo im Körper Nachdem MAGNUS (1802 bis 1870) die Anwesenheit von Sauerstoff und Kohlensäure im Blute bewiesen hatte, wurde das Blut als der Ort der Verbrennungsvorgänge angesehen, ehe man erkannte, daß in diesem Zusammenhang dem Blut lediglich eine Transportfunktion zukommt

Mit JUSTUS VON LIEBIG (1803—1873) begann eine neue Periode der Stoffwechselforschung Der junge LIEBIG studierte in Paris zu einer Zeit in der dort LA PLACE, BERTHELOT, GAY LUSSAC LAENNEC und MAGENDIE lebten Kaum 21 Jahre alt, kam LIEBIG auf den neuerrichteten Lehrstuhl der Chemie in Gießen Hier begründete er durch die Ausarbeitung der Elementaranalyse organischer Verbindungen die moderne Chemie Wichtige organische Substanzen waren lange vor LIEBIG entdeckt ihre elementare Zusammensetzung konnte erst durch LIEBIGS Methodik erforscht werden Von LIEBIG (3) stammt die Einteilung der Nahrungsstoffe in Eiweiße, Kohlenhydrate und Fette Er konnte zeigen daß es nicht Kohlenstoff und Wasserstoff sind die im Organismus verbrennen sondern die hochmolekularen Nahrungsstoffe selbst, die dem oxydativen Abbau unterliegen Die Menge des im Eiweiß enthaltenen Stickstoffes war LIEBIG durch seine Elementaranalyse bekannt, und er sprach bereits die Vermutung aus daß die Stickstoffmenge des Urins ein Maß für die Eiweißumsetzung im Tierkörper sein könne

Dieser Gedanke LIEBIGS wurde von BIDDER und SCHMIDT (4) in Dorpat aufgegriffen und erstmals in Tierversuchen einer experimentellen Prüfung unterzogen Volle

Beweiskraft erlangten die Experimente von BIDDER und SCHMIDT durch die ausgedehnten Untersuchungen von CARL VON VOIT (1831—1908).

VOIT (5) fütterte einen Hund während 25 Tagen mit 29 kg Fleisch.

Aufgenommene Fleischmenge	29 kg = 986,0 g N
Ausgeschiedene N-Menge im Harn	943,7 g N
Ausgeschiedene N-Menge im Kot	39,1 g N
Gesamtausscheidung von N	982,8 g N
Differenz zwischen Aufnahme und Ausscheidung	3,2 g N (0,3%)

Es erscheint also nahezu der gesamte in der Nahrung enthaltene Stickstoff im Harn wieder. Die Stickstoffzufuhr geschieht ausschließlich durch Nahrungsaufnahme, die Ausscheidung fast vollständig durch den Urin, während die N-Schlacken im Kot unerheblich sind. Der Stickstoff der Luft löst sich, wie VOIT zeigen konnte, entsprechend seinem Partiardruck in den Körperflüssigkeiten, geht aber nicht in den Stoffwechsel ein. Auch beim Eiweißabbau entsteht kein gasförmiger Stickstoff. Das beim Eiweißabbau sich bildende Ammoniak verläßt den Körper nicht durch die Atmung. Die Ausatmungsluft enthält keine nachweisbaren aus dem N-Umsatz stammenden Mengen N-haltiger Verbindungen, ganz geringe Mengen sind im Schweiß, in den Hautabschilferungen und in den Haaren enthalten.

Die engen Zusammenhänge zwischen Eiweißumsatz und N-Ausscheidung veranlaßten VOIT in Gemeinschaft mit PETTENKOFER einen Apparat zu konstruieren, mit dessen Hilfe man die Ausscheidung von Kohlendioxyd und Wasser bestimmen konnte. Aus den gefundenen Zahlen der Kohlendioxydausscheidung mußte dann die Menge der verbrannten kohlenstoffhaltigen Verbindungen errechnet werden können. Die Konstruktion eines Respirationsapparates hatten bereits LAVOISIER, REGNAULT und REISET ausgeführt. Die Einzelheiten der Konstruktion des Apparates von LAVOISIER waren jedoch unbekannt geblieben, und die von REGNAULT und REISET für Experimente an kleinen Tieren benutzte Glasglocke erlaubte nur die Bestimmung des mit der Atemluft ausgeschiedenen Kohlendioxydes. In der Respirationskammer von PETTENKOFER und VOIT trat die Luft durch eine Öffnung frei ein und wurde durch eine zweite durch eine Gasuhr abgesaugt, die ihr Volumen bestimmte. Die Ventilationsgröße betrug etwa 500000 l pro Tag. Dieser großen Luftmenge wurden in Zeitabständen Proben der zuströmenden und abströmenden Luft entnommen und darin der Gehalt an Kohlendioxyd und Wasser festgestellt. Durch Bestimmung der Differenz des Kohlendioxyd- und Wassergehaltes der zu- und abströmenden Luft und Umrechnung auf die Gesamtmenge der in den Gasuhren gemessenen verbrauchten Luft konnte man die vom im Respirationsraum lebenden Menschen stammende Menge feststellen. Ein anschauliches Bild eines derartigen Respirationsversuches erhält man durch die Betrachtung einer Untersuchung von PETTENKOFER und VOIT (6) an einem Mann, der während des Versuches hungern mußte. (Im Originalversuch bekam die Versuchsperson eine kleine Menge Liebigs Fleischextrakt. *Die Zahlen für* C und N in dieser kleinen Nahrungsmenge sind bei den angegebenen Bilanzzahlen aus didaktischen Gründen bereits in Abzug gebracht.)

Gewicht zu Beginn des Versuches	71,090 kg	*Gewicht am Ende des Versuches*	70,160 kg
Trinkwasser	1,0548 kg	abgegeb. CO_2	0,7393 kg
	72,1448 kg	ausgesch. Wasser	0,8289 kg
		Urin	1,1975 kg
			72,9247 kg

Differenz von 72,9247 und 72,1448 = 0,7799 = *verbrauchter Sauerstoff*

Die Untersuchung des Urins ergab 11,33 g N und 5,81 g C,
der Kohlenstoff der Expirationsluft, aus CO_2 berechnet, 201,30 g C

Gesamtausfuhr von Kohlenstoff	5,81 g C
	201,30 g C
	207,11 g C

(Im Hunger ist der C Gehalt des Kotes zu vernachlässigen)

Aus diesen auf experimentellem Wege gefundenen Zahlen berechneten PETTENKOFER und VOIT die Menge der verbrannten Stoffe auf folgende Weise, wobei die Stickstoffausscheidung als Ausgangspunkt für die Durchrechnung der Analyse diente

Jedem Gramm ausgeschiedenen Stickstoffes entsprechen 6,25 g abgebautes Eiweiß Nachdem im Versuch 11,33 g N ausgeschieden wurden, hat der Mann im Hunger 11,33 6,25 = 70,81 g seines eigenen Eiweißes abgebaut Die Elementaranalyse des Eiweißes hat ergeben, daß im Molekul des Fleischeiweißes 1 g N und 3,28 g C einander entsprechen In unserem Versuch wurden 11,33 g N ausgeschieden, dementsprechend mussen 11,33 3,28 = 37,16 g C von abgebautem Eiweiß herruhren Zieht man diese 37,16 g C von der Gesamtmenge des ausgeschiedenen C ab, so verbleiben 169 95 g C welche nicht aus verbranntem Eiweiß stammen konnen Diese Kohlenstoffmenge ist durch Verbrennung von Kohlenhydraten und Fett entstanden VOIT nahm an, daß im Hunger in der ersten Zeit keine Kohlenhydrate verbrannt werden und der Glykogenvorrat unangetastet bleibt 169,95 g C mußten also durch Verbrennung von Fett umgesetzt worden sein Da Fett 76,52% C enthalt entsprechen 169 95 g C 222 1 g Fett

Der hungernde Mann hat also wahrend der Dauer des Versuches 70,81 g Eiweiß und 222,1 g Fett verbrannt Einen Beweis der Richtigkeit der von VOIT und PETTENKOFER angestellten Versuchsberechnung lieferte spater die Ermittlung der Sauerstoffquantitäten, die Eiweiß, Kohlenhydrate und Fett benotigen, wenn sie außerhalb des Korpers verbrennen

100 g Eiweiß	verbrauchen 133,43 g O
100 g Kohlenhydrate	verbrauchen 118,5 g O
100 g Fett	verbrauchen 288,5 g O

*Nach diesen Zahlen waren fur die im Voitschen Hungerversuch verbrannten Ei*weiß und Fettmengen 735,24 g O notig Tatsachlich verbraucht wurden 770,9 g O Wurden die 169,95 g C nicht, wie VOIT annahm, von Fett, sondern von verbrannten Kohlenhydraten herruhren, so waren nur 452,7 g O notig gewesen Auch die Berechnung des Respiratorischen Quotienten aus den Zahlen der Forscher (0,67) bestatigt ihren Schluß Trotzdem muß dem Versuch ein Fehler anhaften Es ist nämlich inzwischen bewiesen, daß im Hunger zunachst die kleine Menge des im Stoffwechsel frei verfugbaren Glykogens (etwa 150 g) verbrannt wird (BENEDICT) Doch wird dadurch das grundsatzliche Verdienst, erstmals Wege zu einer vollstandigen Stoffwechselbilanz gezeigt zu haben, naturlich nicht geschmälert

Nachdem VOIT und PETTENKOFER aus ihrem Versuch gesehen hatten, daß man aus der N- und CO_2 Ausscheidung und aus dem Sauerstoffverbrauch mit ziemlicher Genauigkeit die zum Abbau gelangten Brennstoffe berechnen kann, dehnten sie ihre

Untersuchungen auf Fragen der Ernährung aus. Sie untersuchten, inwieweit Fett, Eiweiß und Kohlenhydratnahrung zur Verbrennung oder zur Aufspeicherung der Nahrungsstoffe führt, und studierten den Einfluß von körperlicher Arbeit, Ruhe und Temperatur auf die Verbrennungsvorgänge. Sie schlossen, daß im Hunger nur Eiweiß und Fett eingeschmolzen werden, daß bei körperlicher Arbeit neben Kohlenhydraten Fett zum Abbau gelangt und daß im Schlafe bei absoluter Ruhe die Fettverbrennung nahezu vollständig ruht. Weiterhin zeigten die beiden Forscher, daß man durch ausschließliche Eiweißfütterung den Bestand an Eiweiß und Fett in einem Organismus erhalten kann, daß bei reichlicher Eiweißnahrung ein Nahrungsüberschuß an Fett vollständig zum Ansatz kommt und daß Muskeltätigkeit den Eiweißumsatz nicht erhöht.

LAVOISIER hatte 1789 schon gezeigt, daß ein Überschuß von Sauerstoff den Stoffwechsel nicht zu steigern vermag. Nun wurde von VOIT erstmals deutlich formuliert, daß der Bedarf des Organismus an Energie und die Menge der aufgenommenen Nahrung die Größe der Verbrennungsvorgänge und damit die Größe der Sauerstoffaufnahme bestimmen. Daraus folgt aber auch, daß die Atmung eine Funktion der Stoffwechselvorgänge darstellt, während umgekehrt, unter physiologischen Bedingungen, die Atmung keinen Einfluß auf den Stoffwechsel hat.

Das Studium der Verbrennungsvorgänge breitete sich in der Folgezeit rasch aus. Die neuen Ergebnisse verdanken wir beinahe ausschließlich deutschen und amerikanischen Schulen und verbinden sie mit den Namen der Physiologen RUBNER, ZUNTZ, LUSK, BENEDICT, DUBOIS, der Kliniker FRIEDRICH VON MÜLLER, MAGNUS LEVY, GRAFE, MEANS und BOOTHBY, Namen, denen wir in den folgenden Kapiteln wieder begegnen werden. Seit der Mitte des 19. Jahrhunderts hatte sich aber, begonnen durch LIEBIG, auch die Aufklärung der chemischen Natur der Nahrungsstoffe und Stoffwechselprodukte weiterentwickelt. Die Chemie der Fette verdanken wir CHEVREUL, die der Eiweiße ALBRECHT KOSSEL und EMIL FISCHER, die der Kohlenhydrate wiederum EMIL FISCHER. Mit der Entdeckung des ersten zellfreien Fermentsystems durch BUCHNER begann die Enzymchemie, die bald zu der Isolierung von Substanzen des Zwischenstoffwechsels führte, zuerst durch HARDEN, EMBDEN und NEUBERG. Nun wurde allmählich auch der Weg frei zu einer Erklärung der Oxydationsvorgänge im Körper, die HEINRICH WIELAND als erster richtig als Dehydrierungen aufgefaßt hat. Die dabei entstehenden Wasserstoffionen und Elektronen reagieren, meist nach Durchlaufen einer Kette von komplizierten Reaktionen, deren Aufklärung wir vor allem OTTO WARBURG, VON EULER und KEILIN verdanken, mit dem Sauerstoff. Die Abbauwege aller Nahrungsstoffe münden relativ rasch, meist über energiereiche Acetylverbindungen, in den gemeinsamen Citronensäurecyclus von KREBS und MARTIUS, in dem der größte Teil des Energieumsatzes stattfindet. Die grundlegenden Arbeiten über den Chemismus des Energiewechsels (d. h. die Entstehung von chemischer Energie, nicht Wärme, durch Oxydationen!) verdanken wir OTTO MEYERHOF und A. V. HILL. MEYERHOF hat dabei das Konzept der energieübertragenden Rolle bestimmter Cofermente entwickelt, das von seinen Schülern (LOHMANN, LIPMANN) und Nachfolgern (KALCKAR, LEHNINGER, LYNEN) folgerichtig zu den Formulierungen des energiereichen Phosphats, der Substrat- und der Atmungskettenphosphorylierung ausgebaut wurde.

All diese Fortschritte auf dem Gebiete des Energiewechsels wären nicht möglich gewesen ohne gewisse grundsätzliche Einsichten. Hier ist in erster Linie die Erkenntnis der Eiweißnatur der Enzyme und die Kristallisation der Urease durch SUMNER

zu nennen, die den Anstoß zu der Isolierung und Kristallisierung vieler weiterer Fermente gaben. Von großer Bedeutung war die Fortentwicklung der Barcroftschen Apparatur durch O. Warburg und die Einführung der optischen Teste durch den gleichen Forscher. Auch die Entwicklung einer schnellen Methode zur Phosphatbestimmung durch Fiske und SubbaRow bedarf der Erwähnung. Nicht zuletzt war es dann die Anwendung von Isotopen, die es gestattete, Details der Stoffwechselvorgänge näher aufzuklären.

Mit den Aufzählungen der letzten Abschnitte hat die historische Einleitung vorweggenommen, was in einzelnen Kapiteln, vor allem über den Zwischenstoffwechsel, ausführlicher geschildert werden wird. Thannhauser konnte 1929 die historische Einleitung seines Buches mit der Feststellung abschließen: „Wir stehen hier im Beginn der Erkenntnis der für die Physiologie und Pathologie wichtigsten Fragen. Die Humoralpathologie, einstmals ein philosophisches Theorem, gewinnt nunmehr feste Gestalt." Fünfundzwanzig Jahre sind seither vergangen. Auf den grundlegenden Erkenntnissen der Alten ist die Wissenschaft des Stoffwechsels fortgeschritten. Jedes Jahr hat neue Entdeckungen gebracht, Probleme gelöst und neue gestellt. Hundertfach gesichert, besteht heute an der Richtigkeit der Ideen der Humoralpathologie kein Zweifel mehr. Schon gibt es Schulen, die versuchen wollen, Physiologie und Pathologie auf die Beschreibung zugrundeliegender biochemischer Reaktionen zu reduzieren. Nur die Zukunft kann zeigen, ob ein solches Vorgehen berechtigt ist. Im Augenblick erscheint es klüger, Formen und Formwechsel, Stoffe und Stoffwechsel als gleichberechtigt nebeneinander zu behandeln. Wenn die Kapitel dieses Buches sich ausschließlich mit dem Stoffwechsel beschäftigen werden, wird es doppelt not tun, sich hin und wieder zu erinnern, daß das Leben, so gut wir es heute beschreiben können, aus einer Form besteht, durch die die Stoffe unaufhörlich hindurchgehen.

Physiologie des Gesamtstoffwechsels

Einleitung

Für den Stoffwechsel aller Lebewesen gelten, wie in der unbelebten Natur, die Grundgesetze der Thermodynamik. In diesen Gesetzen ist die Identität von „Kraft und Stoff" und damit auch die Synonymität von Kraftwechsel und Stoffwechsel begründet.

Das erste Gesetz der Thermodynamik wird gewöhnlich „das Gesetz von der Erhaltung der Energie" genannt. Es sagt aus, daß die Summe aller Energien innerhalb eines nach außen abgeschlossenen Systems konstant bleibt, ganz unabhängig von den Veränderungen, die die einzelnen Energieformen durchmachen.

Das zweite Gesetz ist zunächst ein Erfahrungsgesetz. Es besagt, daß jegliche Differenz zwischen Energiepotentialen, welche die Möglichkeit eines „Energiewechsels" in sich birgt, die Tendenz hat, sich auszugleichen. In diesem Sinne sind alle Vorgänge der Natur irreversibel, vollständig reversible Vorgänge können nicht verwirklicht werden. Die Entropie eines Energiesystems ist derjenige Teil seiner Energie, der in diesem System nicht wieder umgesetzt werden kann. Die Energiequelle des tierischen Körpers ist die Nahrung. In ihr ist die Energie in Form chemischer Bindungen enthalten. Durch den Stoffwechsel wird sie freigesetzt, und nach manchen Umwandlungen geht sie am Ende in nicht weiter verwertbare Wärme über. Man kann Wärme deshalb als die Entropie des tierischen Lebens bezeichnen. Durch äußere Arbeit wird der Energiegehalt des Körpers herabgesetzt.

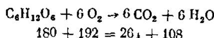
Beziehung zwischen Gesamtstoffwechsel und Energieumsatz

Die Summe aller in einem Lebewesen vor sich gehenden chemischen Reaktionen bezeichnet man gemeinhin als dessen Stoffwechsel. Diesem Stoffwechsel kommen zwei verschiedene, wenn auch nicht immer trennbare Funktionen zu: die Bereitstellung der Bausteine des Körpers aus der Nahrung einschließlich der Synthese der körpereigenen Substanzen („Baustoffwechsel") und die Überführung der in der Nahrung enthaltenen Energie in Formen, die von den Organen des Körpers für ihre Aufgaben verwendet werden können („Energiestoffwechsel"). Letzten Endes geht alle Energie, die durch den tierischen Stoffwechsel erzeugt wird, auf die Verbrennung der Nahrung als einzige zur Verfügung stehende Energiequelle zurück. Sind Art und Brennwärme der Nahrung bekannt, so erlaubt die Messung der Aufnahme von Sauerstoff und der Ausscheidung der Stoffwechselendprodukte Kohlendioxyd und gewisser Stickstoffverbindungen die Berechnung der Menge der verbrannten Nährstoffe und damit der freigemachten Energie. Das zeigten schon die Versuche LAVOISIERS, die Kohlendioxyd und Wärmebildung erstmals in Beziehung setzten.

Nach LAVOISIERS grundlegenden Erkenntnissen wurden weitere Fortschritte auf dem Gebiet des Energiewechsels erst möglich, als die Entwicklung der Physik die nötigen Voraussetzungen geschaffen hatte. Dies war in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts mit der Aufstellung des mechanischen Wärmeäquivalentes durch JOULE, der Formulierung des Satzes von der Erhaltung der Energie durch JULIUS ROBERT MAYER (1842) und den Arbeiten von HELMHOLTZ, welche die Unzerstörbarkeit von Materie und Energie dartaten, geschehen. Alle Formen der Energie konnten nun in Wärme umgerechnet und verglichen werden, und man war sicher, daß gleiche chemische Umsätze in einem physikalischen Meßsystem, wie dem Calorimeter, und im lebenden Körper die gleichen energetischen Äquivalente freisetzen.

Den raschen Wandel, der durch die Klarstellung der physikalischen Verhältnisse geschaffen wurde, zeigt Folgendes: Noch DESPRETZ (1792—1863) sowie DULONG (1785—1838) schlossen auf Grund ihrer Versuche und Berechnungen über den Stoffwechsel von Tieren, daß ein Teil der gebildeten Wärme aus anderen Quellen als der Nahrung kommen müsse. In Wirklichkeit hatte nur die Art ihrer Berechnung der Brennwärmen der Nährstoffe aus deren Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt zu falschen Ergebnissen geführt. Demgegenüber betonten bereits BIDDER und SCHMIDT (1) (1852), daß die Brennwärmen der Nährstoffe selber in die Berechnung des Stoffwechsels eingesetzt werden müssen. (Auch die Notwendigkeit einer Korrektur für die Brennwärme des Ausscheidungsproduktes Harnstoff wurde von diesen Forschern bereits erkannt.) Die endgültige Klärung der Verhältnisse gelang der Voitschen Schule (7) (s. a. Einleitung). Später waren es vor allem die Arbeiten von RUBNER, ATWATER und ROSA, BENEDICT, LUSK und DUBOIS, die zeigten, daß die Mengen des verbrauchten Sauerstoffes, des gebildeten Kohlendioxydes und der entwickelten Energie *genau* die gleichen sind, ob die Verbrennung des in Frage stehenden Nährstoffes im menschlichen Körper oder in der Calorimeterbombe stattfindet. Im Falle der stickstoffhaltigen Verbindungen (Eiweiß) liefert der Körper Harnstoff und Ammoniak als Endprodukte, während in der Bombe mit höherer calorischer Ausbeute Nitrat entsteht; schlägt man die Brennwärmen der Endprodukte des animalischen Eiweißstoffwechsels jedoch zu der im Stoffwechsel gebildeten Wärme, so ist die Summe der Calorien ebenso groß wie bei der völligen Verbrennung der stickstoffhaltigen Verbindungen in der Bombe.

von Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxydabgabe denn nach dem Avogadroschen Gesetz enthalten Gase bei gleichem Druck gleicher Temperatur und gleichem Volumen die gleiche Anzahl von Molekulen und sind damit von gleicher Molarität) Der Energiewert eines Liters erzeugten Kohlendioxydes muß bei der Verbrennung von Starke der gleiche sein da die Mengen des verbrauchten Sauerstoffes und des gebildeten Kohlendioxydes isomolar und damit die Volumen die gleichen sind Wird die gleiche Rechnung fur Glucose durchgefuhrt so ergibt sich



$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \rightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O$$
$$180 + 192 = 264 + 108$$

Zur Oxydation von 1 g Glucose benotigter Sauerstoff

$$192 \quad 180 = 1\,067 \text{ g oder}$$
$$1\,067 \quad 0\,6997 = 0\,747\text{ l}$$

Der Brennwert von 1 g Glucose ist 3 75 Cal Ein Liter Sauerstoff erzeugt deshalb

$$3\,75 \quad 0\,747 \qquad 5\,02 \text{ Cal}$$

Obwohl also der Brennwert der Kohlenhydrate je nach deren Art verschieden ist *erzeugt 1 l Sauerstoff bei der Kohlenhydratverbrennung* jeweils die gleiche Zahl von Calorien Eine wenig berucksichtigte Tatsache sei im Vorbeigehen gestreift Bei der Verbrennung von 100 g Starke entstehen

$$90 \; \frac{100}{162} = 55\,5 \text{ g } \textit{Wasser!}$$

Zur Berechnung der *Fettverbrennung* kann man von einem hypothetischen Triglycerid wie dem Tristearin ausgehen Solche Berechnungen liefern wegen des Gehaltes der naturlichen Fette an ungesattigten Fettsauren zu niedere R Q Zweckmaßiger ist es die vorliegenden zur Verbrennung gelangenden Fette zu analysieren und aus der Elementaranalyse den R Q zu berechnen Lehmann Muller Munk Senator und Zuntz (11) haben das in einem klassischen Versuch der jahrzehntelang die Grundlage der Berechnungen der Fettverbrennung bildete getan Die Autoren fanden bei einem calorischen Aquivalent von 4 69 fur den Liter Sauerstoff und 6 63 fur den Liter Kohlendioxyd einen R Q von 0 709 Neuere Analysen haben diese Werte nur wenig verandert (Tab 3)

Tabelle 3 *Werte fur Fettverbrennung* (13 14 15)

Herkunft	R Q	Calorienaquivalent von 1 l O_2	Calorienbildung pro g Fett
(13) Mensch Bauchwand	0 711	4 75	9 51
Mensch Leber	0 719	4 65	9 11
Mensch Muskel	0 717	4 82	9 23
Mensch sehr fette Bauchwand	0 712	4 79	9 45
(14) Butter	0 720		
(15) Pferd	0 710		9 46
Rind	0 711		9 51
Schaf	0 721		9 45
Schwein	0 719		9 51
Hund	0 723		9 49

er ist es wieder interessant die Wasserbildung zu betrachten Aus 100 g
n genannten Autoren untersuchten Fette entstanden 107 g Wasser! Da
den dem Korper durch die Nahrstoffe erhebliche Mengen Wasser zugefuhrt
tersuchungen des Wasserhaushaltes zu berucksichtigen sind

echnung fur Eiweiß ist etwas umständlich Es ist ublich LOEWY (9) zu
r fand daß 100 g Fleischeiweiß

52 38 g C 7 27 g H 22 68 g O 16 65 g N 1 02 g S

von denen im Urin

9 406 g C 2 663 g H 14 099 g O 16 28 g N 1 02 g S

n Faeces

1 471 g C 0 212 g H 0 889 g O 0 37 g N

den wurden Damit verbleiben fur die Berechnung des Gasstoffwechsels

41 50 g C 4 40 g H 7 69 g O

ennung von C und H werden an O benotigt

$$\frac{41\,5 \quad 32}{12} + \frac{4\,40 \quad 16}{2} \quad 110\,67 + 35\,2 \quad 145\,87\,g$$

hen 7 69 g noch aus dem Eiweiß zur Verfugung 138 18 g mussen zugefuhrt

orischen Werte der Gase fur die Verbrennung von 1 g Eiweiß sind daher
nommenen Sauerstoff

$$1\,382 \quad 0\,6997 \quad 0\,9668\ l\ O_2$$

$$\frac{4\,316}{0\,967} = 4\,463\ \mathrm{Cal/l}$$

schiedenes Kohlendioxyd

$$\left(\frac{41\,50 + 110\,67}{100}\right)\ 0\,5089 = 1\,5^{??}\ 0\,5089 \quad 0\,7745\ l\ CO_2$$

$$\frac{4\,316}{0\,^{??}45} = 5\,572\ \mathrm{Cal/l}$$

le des Eiweißes kann der Energiewechsel auch auf den Harnstickstoff be
rden Das erweist sich als sehr vorteilhaft da der Harnstickstoff nur aus
iß stammen kann Bei Abbau von 100 g Fleischeiweiß erscheinen 16 28 g N
Diese entsprechen 96 68 l aufgenommenem Sauerstoff 77 45 l ausgeschie
ohlendioxyd oder 431 6 Cal Teilung dieser Zahlen durch 16 28 ergibt die
stickstoff entsprechenden Zahlen (Tab 1)

Zahlen LOEWYS fehlen neuere Daten Wie im Falle der Fette durften die
fur das calorische Äquivalent des Sauerstoffs und des Harnstickstoffes mit
unft des Eiweißes wechseln Fur besondere Eiweiße liegen einige Befunde
4)

Tabelle 4. *Werte für Eiweißverbrennung* (16, 17)

Herkunft	R. Q.	Calorien äquivalent von 1 l O_2	Calorienbildung pro g Eiweiß (bzw. g Harn-N)	Sauerstoffverbrauch (l) pro g Harnstickstoff
Gelatine (16)	0.833	4.694	3.418	
Harnstickstoff nach Gelatine			(32.08)	4.[illegible]0
Casein (17)	0.821	4.586	—	
Harnstickstoff nach Casein			(30.59)	6.67
Fleischeiweiß (LOEWY)	0.801	4.463	4.316	
Harnstickstoff daraus			(26.54)	5.94

Respiratorischer Quotient und Berechnung des Gesamtstoffwechsels

Der Respiratorische Quotient (R. Q.) ist das molare Verhältnis des *ausgeschiedenen* Kohlendioxydes zum *aufgenommenen* Sauerstoff. Der R. Q. für die Verbrennung der Kohlenhydrate beträgt 1.00, für Fette wurde er gewöhnlich als 0.707 angegeben, liegt aber wahrscheinlich etwas höher; der R. Q. für Eiweiß liegt nach LOEWY bei 0.801. Nachdem der R. Q. für die verschiedenen Nahrstoffe verschieden ist, kann aus seiner Größe auf die Natur des verbrannten Nahrstoffes geschlossen werden. Auch das Mischungsverhältnis zweier bekannter Nahrstoffe kann leicht aus dem R. Q. berechnet werden. *Zur* Berechnung des Gesamtstoffwechsels wird die Größe des Eiweißabbaues durch die Bestimmung des Harnstickstoffes ermittelt. Nach Abzug der dem Harnstickstoff entsprechenden Mengen Kohlendioxyd und Sauerstoff wird der R. Q. für Fett und Kohlenhydrat gemeinsam und daraus ihr prozentualer Anteil am Stoffwechsel berechnet. Dies sei an einem Beispiel erläutert (nach DUBOIS (12) unter Verwendung der Tabelle 4).

Harnstickstoff	*0.3895 g pro Stunde*
CO_2-Ausscheidung	11.058 l pro Stunde
O_2-Aufnahme	13.882 l pro Stunde
Eiweißcalorien	0.3895 · 26.54 = 10.34 Cal
Eiweiß-CO_2	0.3895 · 4.757 l = 1.853 l
Eiweiß-O_2	0.3895 · 5.939 l = 2.316 l

R. Q. nach Abzug des Eiweißabbaues

$$\frac{11.058 - 1.855}{13.882 - 2.316} = \frac{9.203}{11.566} = 0.795$$

Verwendet man 0.707 als R. Q. für Fett, so läßt es sich leicht berechnen, daß bei dem R. Q. von 0.795 70% des Sauerstoffes zur Fettverbrennung verwandt wurden.

$$\frac{[CO_2 \text{ aus Fett}] + [CO_2 \text{ aus KH}]}{[O_2 \text{ für Fettverbr.}] + [O_2 \text{ für KHverbr.}]} = 0.795$$

$$\frac{[CO_2 \text{ aus Fett}]}{[O_2 \text{ für Fett}]} = 0.707 \quad [CO_2 \text{ aus Fett}] = 0.707\,[O_2 \text{ für Fett}]$$

$$\frac{[CO_2 \text{ aus KH}]}{[O_2 \text{ für KH}]} = 1.0 \quad [CO_2 \text{ aus KH}] = [O_2 \text{ für KH}]$$

$$\frac{0.707\,[O_2 \text{ für Fett}] + [O_2 \text{ für KH}]}{[O_2 \text{ für Fett}] + [O_2 \text{ für KH}]} = 0.795$$

und Auflösung

Dieser letzte Schritt der Rechnung ist bereits durch die Zuntz Schumburgsche
[illegible] Q das calorische Äquivalent für 1 l
er Modifikation nach Lusk (18) be
und die Calorienbildung aus Fett
und Kohlenhydrat beträgt damit

$$4\,796\ \text{Cal}\quad 11\,566 = 55\,47\ \text{Cal}$$

Die Gesamtcalorienbildung beträgt dann

$$55\,47\ \text{Cal} + 10\,3[illegible]\ \text{Cal} = 65\,81\ \text{Cal (pro Stunde)}$$

Die so ermittelten Werte stimmen sehr gut mit der direkten Calorimetrie überein

Weicht die Nahrung einer Versuchsperson von der Normalkost sehr stark ab kann die Zuntz Schumburgsche Tafel allerdings versagen so z B bei zwei Versuchspersonen die mit vorwiegender Fleischkost ernährt wurden und für deren Stoffwechsel eine tägliche Verbrennung von 3[illegible] g Kohlenhydrat mehr errechnet wurde als die Kost tatsächlich enthielt (19) Die Ursache für diese Diskrepanz liegt in dem sehr niederen R Q für Fett (0 707) den Zuntz verwendet hatte Eine moderne Modifikation der Tafeln die auf höheren R Q Werten für Fette beruht haben Cathcart und Cuthbertson (13) gegeben (Tab 5) Wie wenig eine solche Abänderung die Berechnung des normalen Stoffwechsels bei normaler Kost beeinflußt zeigt die Wiederholung der Berechnung des obigen Versuches Nach der berichtigten Tafel stammen 72 4% der Wärme aus Fettverbrennung und der Gesamtstoffwechsel beträgt 66 09 Cal pro Stunde Das ist ein Unterschied von 0 4%

Tabelle 5 *Zuntz Schumburg Tafel* modifiziert von Cathcart (13)

R Q	Prozentualer Anteil am Sauerstoffverbrauch		Prozentualer Anteil an der Wärmebildung		Calorienäquivalent von 1 l O_2
	Kohlenhydrat	Fett	Kohlenhydrat	Fett	
0 718	0 0	100 0	0 0	100 0	4 735
0 [illegible]5	11 4	88 [illegible]	1[illegible] 0	88 0	4 [illegible]0
0 80	29 1	0 9	30 4	69 6	4 826
0 85	46 8	53 2	48 4	51 6	4 881
0 90	6[illegible] 5	35 5	66 0	3[illegible] 0	4 936
0 9[illegible]	82 3	17 7	83 2	16 8	4 992
1 00	100 0	0 0	100 0	0 0	5 0[illegible]7

Für den Gebrauch des Klinikers läßt sich die eben abgehandelte Berechnung vereinfachen Aus dem Befund von Magnus Levy (20) daß der nüchterne Mensch 12—1[illegible] Stunden nach der letzten Mahlzeit 12—18% seiner Calorien aus Eiweiß erzeugt kann mit Hilfe der Zuntz Schumburgschen Tafel eine Beziehung zur Berechnung des Stoffwechsels die auch in Tabellenform vorliegt abgeleitet werden Solange mit Hilfe dieser Beziehung nur der Grundumsatz bestimmt wird ist der Fehler kleiner als 1% Tabellen welche die Eiweißverbrennung überhaupt nicht berücksichtigen geben selbst unter Grundumsatzbedingungen 1—1,5% zu hohe Werte und sollten nicht benutzt werden Bei Bilanzversuchen in denen Nahrungsaufnahme einerseits und Wärmebildung durch Messung des Gaswechsels andererseits verfolgt wurden findet man in der Literatur nicht selten ein Versehen insofern als für die Berechnung des Caloriengehaltes der Nahrungsmittel die Brennwärmen Rubners verwendet

* Thannhausers Lehrbuch

werden während man sich bei Untersuchungen des Gasstoffwechsels der Zahlen LOEWYS bedient Wie die Tabelle 1 zeigt besteht jedoch zwischen den Angaben RUBNERS und LOEWYS eine Differenz fur die calorischen Werte der einzelnen Nahrstoffe

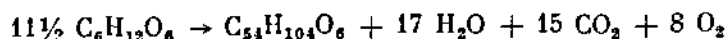
Ist der R Q bekannt so kann der Energieumsatz aus der Sauerstoffaufnahme oder der Kohlendioxydabgabe berechnet werden Obwohl eine genaue Kohlendioxydbestimmung technisch einfacher ist hat sich die Berechnung aus der Sauerstoffaufnahme als zweckmaßiger erwiesen Dafur gibt es zwei Grunde Zunachst einmal ist die Abgabe von Kohlendioxyd von der Tiefe der Atmung abhangig, und das Phanomen der Auspumpung (durch Hyperventilation) kann zu hohe Werte fur die Kohlendioxydbildung vortauschen Sodann ist (Tab 1) das calorische Aquivalent des Sauerstoffes von der Art des abgebauten Nahrstoffes (und damit dem R Q) viel weniger abhangig als das des Kohlendioxydes Bei Berechnung des Energiewechsels aus der Kohlendioxydabgabe wurde deshalb ein kleiner Fehler bei der Gasanalyse sich mehr bemerkbar machen als bei der Berechnung aus der Sauerstoffaufnahme (Das calorische Aquivalent des Sauerstoffes ist nicht genugend konstant um eine Berechnung des Energiewechsels ohne Kenntnis des R Q zu gestatten außer unter den Bedingungen des Grundumsatzes Hier ist der R Q verhaltnismaßig konstant und wird zwischen 0 785 und 0 800 angegeben)

Der Anteil der Verdunstung an der Warmeabgabe bleibt unter bestimmten Bedingungen ziemlich gleich Deshalb besteht die Moglichkeit die Große des Grundumsatzes durch Bestimmung der Perspiratio insensibilis zu berechnen (21) Eine Methode den Gesamtstoffwechsel mittels der Wasserabgabe durch Haut und Lungen zu messen wurde von JOHNSTON und NEWBURGH (22) ausgearbeitet Sie gibt in vorsichtigen Handen brauchbare Ergebnisse Fur Kranke (23 24) und bei schwitzenden Versuchspersonen (25 26) gilt die Proportionalitat zwischen Wasserabgabe und Warmebildung aber nicht Bei großeren Steigerungen des Stoffwechsels scheint eine Veranderung des Proportionalitatsfaktors einzutreten (27)

Überfuhrbarkeit der Nahrungsmittel ineinander

Erfahrungen bei der Mast von Vieh haben deutlich gezeigt daß es moglich ist durch Zufuhr von Kohlenhydrat allein Fettansatz zu erzeugen Die Fahigkeit des Korpers Glykogen zu speichern ist gering Glykogen kommt deshalb als großeres *Energiereservoir nicht in Frage* Der Organismus verwandelt wahrend der Nahrungsaufnahme laufend einen Teil der resorbierten Kohlenhydrate in Fett Korperfett, *vom Standpunkt des Stoffwechsels* aus gesehen *hat einen raschen Umsatz Markierte* Fettsauren werden vom Korperfett rasch aufgenommen und abgegeben Auch die Beobachtung daß Tiere die gesamte fur einen Tag benotigte Energie in einer Mahlzeit zu sich nehmen konnen spricht fur die Teilnahme des Fettes an der kurzfristigen Energiespeicherung — die Glykogenvorrate allein sind wegen ihrer Kleinheit nicht in der Lage, Energie fur einen ganzen Tag zu speichern

Die Verwandlung von Glucose in Fett kann wenn man eine Mischung von Palmitin und Stearintriglycerid der Berechnung zugrunde legt und die Energiegehalte der Nahrstoffe berucksichtigt summarisch folgendermaßen beschrieben werden



$$11\tfrac{1}{2}\ C_6H_{12}O_6 \rightarrow C_{54}H_{104}O_6 + 17\ H_2O + 15\ CO_2 + 8\ O_2$$

Da nach dieser Gleichung Sauerstoff gebildet wird bekommt der R Q des Umwandlungsprozesses ein negatives Vorzeichen Solche R Q werden nicht beobachtet da

tig mindestens die Verbrennungen des Grundumsatzes ablaufen nur in ganz Fällen wird der R Q höher als 1 2 gefunden Wird das in der obigen Glei ebildete Fett verbrannt, so werden dabei 80 O_2 verbraucht unter Bildung O_2 es müssen also nach Verwendung der bereits vorhandenen $8 + 3 = 11\ O_2$ O_2 zugeführt werden Nachdem das gesamte auf der rechten Seite der Glei ebildete CO_2 $54 + 15 = 69$ beträgt ist der R Q der Fettsynthese aus Kohlen mit nachfolgender Verbrennung des Fettes 1 0 Das war nicht anders zu er verdeutlicht aber daß bei einem R Q welcher kleiner oder gleich 1 ist die e langsamer als die Verbrennung geht daß also der Gesamtabbau aus dem hsel richtig berechnet wird selbst wenn intermediär Kohlenhydrate während gangs in Fett verwandelt werden

ben besprochene R Q ist der Gesamt R Q *nach* Abzug des Eiweißstoff s So ist z B bei gleichzeitiger Eiweißverbrennung ein Gesamt R Q von 1 0 hen von Fettsynthese denn der Abzug der am Eiweißstoffwechsel beteiligten ge steigert den Rest R Q über eins Wenn dieser größer als 1 0 ist kann weder direkten Calorimetrie noch von der gasanalytischen eine Auskunft über die les Energiewechsels erwartet werden Die freigesetzte Energie wird der calori hen Messung durch teilweise Speicherung als Fett entzogen die Gasanalyse keine Schlusse weil ihre Berechnungen auf der vollständigen Verbrennung hrungsmittel aufgebaut sind

Umwandlung von Fett genauer von Fettsäuren in Kohlenhydrate war lange and erbitterter Debatten Die moderne Erforschung des Zwischenstoffwech mit Hilfe isotopenmarkierter Substanzen über jeden Zweifel nachgewiesen Fett Kohlenhydrate entstehen können Da Fette wie Kohlenhydrate letzt de im Citronensäurecyclus abgebaut werden also einen gemeinsamen Abbau itzen und da nahezu alle Fermentreaktionen umkehrbar sind ist dies heute mehr verwunderlich Trotzdem spielt die Umwandlung von Fett in Kohlen in der Bilanz des Stoffwechsels keine nennenswerte Rolle Die Speicherfähig Glykogen ist nämlich begrenzt während die Fettdepots ausdehnbar sind lich liegt für eine bilanzmäßig faßbare Umwandlung von Fett in Kohlen kein Anhalt vor Eine solche Umwandlung würde einen R Q kleiner als ervorrufen der von Untersuchern mit zuverlässiger Technik nie beobachtet ist Außerdem scheiden Tiere mit vollständigem Diabetes nicht mehr Glucose ihrer Eiweiß und Kohlenhydratzufuhr entspricht

dem Tiere die nahezu ausschließlich mit Eiweiß ernährt werden im Stoff gleichgewicht gehalten werden können ja sogar Fett ansetzen oder Glykogen auffüllen kann die Möglichkeit der Umwandlung von Eiweiß in Kohlen und Fett nicht bezweifelt werden Diese Umwandlungen sind nötig da der nicht in der Lage ist Eiweiß zu speichern, sie können aus den Reaktionen des enstoffwechsels leicht verstanden werden Auf eine interessante Weise läßt Umwandlung bei Diabetes verfolgen Im Harn eines Tieres mit vollständigem es und kohlenhydratfreier Ernährung stammt alle Glucose (Dextrose) aus Ei) und der D N Quotient (MINKOWSKI (28)) muß ein Maß für die Fähigkeit des s sein Eiweiß in Kohlenhydrat zu verwandeln Nach Abzug des Kohlenhy aus dem Glycerin der Fette hat dieser Quotient seine obere Grenze bei 3 Dies

et daß $\frac{3}{6\,25}$ d h etwa die Hälfte des aufgenommenen Eiweißes, im Verlauf offwechsels in Glucose umgewandelt werden kann

Grundsätzliches über Stoffwechselbilanzen

Die Nahrungsaufnahme erfolgt beim Menschen in der Regel periodisch, während die Bildung von Wärme und die Durchführung von Synthesen weit kontinuierlichere Vorgänge sind, die Gleichmäßigkeit des Energieverbrauches wird zeitweilig durch Arbeit unterbrochen Das bedeutet, daß Energieeinnahmen und Energieausgaben in den seltensten Augenblicken einander gleich sind Die Aufstellung einer sinnvollen Stoffwechselbilanz hängt deswegen von einigen Voraussetzungen ab, die hier kurz besprochen werden müssen

Es sei vorausgestellt daß es einen Stoffwechsel an sich nicht gibt, sondern daß das Wort ein Oberbegriff für viele Einzelstoffwechsel ist, Gesamtstoffwechsel wird allerdings oft als Synonym für Energieumsatz gebraucht Bilanzfähig sind nur die Einzelstoffwechsel wie z B der Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Verbindungen, der anorganischen Substanzen des Luftsauerstoffes, der Gesamtcalorien In einigen Fällen wie dem der Mineralien sind solche Bilanzen einfach, da die untersuchten Substanzen im Körper keine Veränderungen erleiden, in anderen Fällen wie dem des Stickstoffes oder Luftsauerstoffes sind sie dadurch möglich, daß nur die äußersten Glieder langer Reaktionsketten betrachtet werden In vielen Fällen können Teilbilanzen gemacht werden, oft sind auch diese noch nicht durchführbar Die Einführung isotoper Markierungen hat gerade auf diesem Gebiet entscheidenden Wandel geschaffen, wenn auch bis jetzt durch unkritische Anwendung gelegentlich mehr Schaden als Nutzen gestiftet worden ist

Die Bestimmung der Größe des Stoffwechsels unter irgendwelchen gewählten Bedingungen ist nur dann sinnvoll, wenn entweder während einer Beobachtungsperiode ein steady state herrscht oder der untersuchte Stoffwechsel zwischen zwei vergleichbaren Zuständen vollständig verfolgt wird (Der Ausdruck „steady state“ aus der englischen Literatur zu deutsch „stetiger Zustand“, wird dem Wort „Gleichgewicht“ vorgezogen, letzteres ist für einen anderen, weiter unten zu definierenden Begriff reserviert)

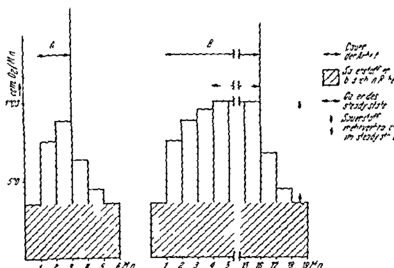


Abb 1 *Sauerstoffverbrauch bei Muskelarbeit kürzerer oder längerer Dauer* — A Kurz dauernde Arbeit (zwei Minuten) — B Länger dauernde Arbeit, bei der nach drei Minuten ein steady state bezüglich der Sauerstoffaufnahme erreicht wird —Abszisse Zeit Ordinate Sauerstoffaufnahme

Ein *steady state* herrscht, wenn die Geschwindigkeit der *beobachteten Reaktion* sich nicht mit der Zeit ändert, also *konstant* ist Solang ein steady state besteht, erlauben die Ergebnisse der Messung eines beliebigen Intervalls die Berechnung des ganzen Vorganges Das klassische Beispiel ist der Grundumsatz Das Nährstoffgemisch des Körpers nimmt stetig ab, Sauerstoff wird gleichmäßig verbraucht, Kohlendioxyd, Wasser und Harnstoff werden gleichmäßig gebildet Die Substanzen des Zwischenstoffwechsels sei es der Glykolyse, des Citronensäurecyclus oder der Harnstoffsynthese als Durchgangsstationen, haben dagegen ihre *stationären Konzentrationen*, die sich, solange der steady state aufrechterhalten bleibt, nicht ändern Weitere leicht einsehbare Beispiele sind die länger anhaltende Fettbildung nach reichlicher Kohlenhydratzufuhr oder die Oxydationen während einer länger andauernden, nicht erschöpfenden Arbeit Es gehört zum Wesen eines steady state, daß er an *eine bestimmte Umsatzgröße* gebunden ist Wird diese vom Körper verändert, so wird der steady state durch einen unsteady state (nichtstetigen Zustand) abgelöst, letzterer kann, wenn die veränderte Umsatzgröße vom Körper beibehalten wird, wieder in einen steady state übergehen

Die quantitative Beschreibung eines Stoffwechselvorganges im steady state ist verhältnismäßig einfach Häufig laufen aber Stoffwechselvorgänge in einer Form ab, die nie einen steady state erreicht In solchen Fällen können sinnvolle Bilanzen erst dann aufgestellt werden, wenn der Stoffwechsel, nach Durchlaufen von verschiedenen unsteady states, wieder in den Ausgangszustand (meist einen steady state) zurückgekehrt ist Dies sei am Beispiel einer Stickstoffbilanz betrachtet Nehmen wir als Voraussetzung an, daß die Konzentrationen der Intermediärstoffe von Verdauung,

gespeichert sein Der Vergleich von Aufnahme und Ausscheidung erlaubt somit die Aufstellung einer Stickstoffbilanz An Hand dieser Bilanz kann wohl der Stickstoffumsatz innerhalb der beobachteten vierundzwanzig Stunden beurteilt werden ein Rückschluß auf das Verhalten während einer Teilperiode ist aber nicht möglich (Im Fall einer Stickstoffbilanz ist das selbstverständlich, in anderen Fällen ist die Versuchung, aus Bilanzen auf Teilperioden zu schließen, größer Das ist aber nur dann statthaft, wenn während der ganzen Bilanzperiode ein steady state geherrscht hat)

Im Zusammenhang mit Stoffwechselbilanzen wird häufig von „*Gleichgewicht*" gesprochen Am häufigsten zitiert wird das Stickstoffgleichgewicht, das physiologisch wichtigste ist das der Calorienbilanz Dem allgemeinen Gebrauch entsprechend, ist ein Stoffwechsel im Gleichgewicht wenn Aufnahme und Abgabe sich die Waage halten Trotzdem ist der Ausdruck Gleichgewicht unglücklich gewählt Die Erklärung,

tive *Bilanz* sollten deshalb vorgezogen werden

Bedeutung der Stoffwechselendprodukte und ihrer Ausscheidung für die Messung des Energiewechsels

Die bereits beschriebene Berechnung der Eiweißverbrennung (S 15) zeigt, daß wohl der größte Teil des in Form von *Eiweiß* zugeführten Stickstoffes im Harn erscheint, ein gewisser Prozentsatz aber auch im Stuhl Der Verlust von Stickstoff durch

Haare und *Nägel* ist sehr gering und beträgt etwa 30 mg täglich (29). Wesentlicher sind bereits die Verluste durch die *Haut*. Unter Ruhebedingungen beträgt die tägliche Ausscheidung etwa 70 mg N (30). Bei leichten Arbeiten steigt sie rasch an und kann bei schweren Arbeiten oder starkem Schwitzen Werte bis zu 220 mg pro Stunde erreichen (30, 31, 32). Diese verhältnismäßig hohen Stickstoffmengen im Schweiß entstehen aber wahrscheinlich durch vermehrten Eiweißabbau und senken deshalb die Ausscheidung im Harn nicht. In der *Expirationsluft* konnte selbst bei langdauernden Versuchen kein Ammoniak nachgewiesen werden (33, 34).

Die Stickstoffausscheidung im Schweiß besteht im wesentlichen aus Harnstoff und Ammoniak und kann bei der Berechnung des Gasstoffwechsels wie der Harnstickstoff behandelt werden. Der Stickstoffgehalt des *Stuhles* stammt dagegen größtenteils aus Eiweiß. Dieses Stuhleiweiß besteht unter physiologischen Bedingungen nicht aus Nahrungseiweiß, sondern aus den nicht zurückresorbierten Überresten der Darmsecrete (35). ALBANESE (36) hat aus dem Stuhl von Kindern ein Eiweiß isoliert, das er Fecanin nannte und das etwa 22% des Stuhlstickstoffes enthält. PRAUSNITZ (37) hat die Konstanz der Zusammensetzung des Stuhles unter verschiedenen diätetischen Bedingungen gezeigt. Die Zunahme des Stuhleiweißes nach Fleischgenuß scheint mit vermehrter Verdauungstätigkeit, nicht mit mangelhafter Resorption zusammenzuhängen (38, 39). Woraus die Stuhleiweiße im einzelnen bestehen, ist noch weitgehend unbekannt. Beim Menschen machen Bacterien nicht mehr als 11% des getrockneten Stuhles aus (40).

Da die Stickstoffausscheidung im Stuhl aus Eiweiß besteht, das der Verbrennung entgeht, darf man (unter Berücksichtigung des Schweißes) den Stickstoff des *Harnes* als einziges stickstoffhaltiges *End*produkt des Eiweißstoffwechsels betrachten und mittels der geeigneten Beziehungen (Tab. 4) in die Berechnung des Gasstoffwechsels einführen. (Die Berechnung Harn N · 6,25 = Eiweiß*zufuhr* vernachlässigt dagegen den *Eiweißgehalt des Stuhles*.) *Wird Harnstoff N der Berechnung zugrunde* gelegt, so bleibt außerdem der Gehalt des Harnes an Ammoniumsalzen, Harnsäure und Aminosäuren unberücksichtigt. Enthält der Harn pathologische Mengen Eiweiß, so muß dieses entsprechend dem Stuhleiweiß behandelt, d. h. bei der Berechnung der Stickstoffbilanz einbezogen, bei der Berechnung der Wärmebildung außer acht gelassen werden. Für den Stickstoffgehalt von Arzneimitteln sind Korrekturen nötig. *Soll mit Sicherheit nur die während einer bestimmten Versuchsperiode* verbrannte Menge Eiweiß berechnet werden, so muß die Versuchsperson zwei Tage vorher mit gleichmäßiger Kost ernährt werden. Für kurzdauernde Versuche ist es selbst dann notwendig, größeren Abstand von der letzten Mahlzeit einzuhalten.

Die Ausscheidung von *Fett* im *Stuhl* ist unter normalen Verhältnissen durch intestinale Secretion und nicht durch mangelhafte Resorption zu erklären. HILL und BLOOR (41) zeigten, daß die *Zusammensetzung des Stuhlfettes von der Nahrung* weitgehend unabhängig ist, und später wurde nachgewiesen, daß bei fettreicher Ernährung nahezu ebensoviel Fett ausgeschieden wird wie bei fettfreier (42).

Da, in sehr groben Annäherungen, die Ausscheidung von Eiweiß und Fett im Stuhl als konstant angesehen werden kann, wird von manchen Autoren auf ihre Bestimmung verzichtet und eine Korrektur eingeführt. RUBNER (8) gibt die Brennwärme von 1 g organischer Substanz im *Stuhl* zwischen 6,06 *Cal* und 6,40 *Cal* an, *6,2 ist ein* brauchbarer Mittelwert. Zur Kennzeichnung einer in einer bestimmten Periode gebildeten Stuhlmenge ist es zweckmäßig, vor und nach dem Versuch Carmin oder Kohle zu geben. Die *Vollständigkeit* der *Bilanz* verdient bei Arbeiten über Eiweiß

oder Fettstoffwechsel die aufmerksamste Beachtung des Experimentierenden und des kritischen Lesers.

Bei der Messung der *Kohlendioxydausscheidung* unterlaufen die meisten Fehler durch Nichtbeachtung des steady state. So hyperventilieren manche nervöse Personen bei der Bestimmung des Grundumsatzes unter dem Eindruck der Untersuchung. Durch die gesteigerte Atmung wird vermehrt Kohlendioxyd abgeatmet und der R. Q. steigt. Die vermehrte Ausscheidung von Kohlendioxyd kann verhältnismäßig lang anhalten, weil das aus dem Plasma abgeatmete Gas laufend aus den Zellen ergänzt wird und dadurch der Partiardruck im Blut nur langsam auf Werte sinkt, die Symptome der Alkalose hervorrufen. Dem als Auspumpung bekannten Phänomen folgt eine kompensatorische Hypopnoe, während der der R. Q. sinkt. Die Periode der Hypopnoe kann jedoch bereits außerhalb der Untersuchungsspanne liegen. Neben dieser Störung des steady state bezüglich der Kohlendioxydbildung durch Hyperventilation gibt es andere, die mit der Pufferfunktion des Bicarbonates zusammenhängen. Werden im Stoffwechsel vermehrt Säuren gebildet, so entsteht aus Bicarbonat undissoziierte Kohlensäure und aus dieser Kohlendioxyd. Diese puffernde Reaktion ist gleich bedeutend mit einer Erhöhung des Partiardruckes des Kohlendioxydes im Blut und führt zu vermehrter Abatmung. Solche Fälle kommen vor bei der Entstehung von Ketosäuren bei Fettverbrennung oder Diabetes oder der Bildung größerer Mengen Milchsäure (bis 3 g sec⁻¹) bei körperlicher Arbeit(43). Die dadurch hervorgerufene Erhöhung des R. Q. ist natürlich nicht Ausdruck der Stoffwechsellage, da das ausgeatmete Kohlendioxyd nicht direkt aus Verbrennungsvorgängen stammt. Das umgekehrte Verhalten setzt ein, wenn die Milchsäure nach Beendigung der Arbeit verbrannt oder zu Glykogen resynthetisiert wird; das aus Verbrennungsprozessen stammende Kohlendioxyd geht bei der Wiederherstellung der normalen Pufferungsverhältnisse in Bicarbonat über und wird nicht ausgeatmet. Ähnliche Verhältnisse treten häufig schon bei scheinbar geringfügigen Eingriffen auf. So führt z. B. die Infusion von Fructose sehr rasch zur Bildung von Milchsäure beziehungsweise Brenztraubensäure und damit auf dem eben geschilderten Weg zu einer Erhöhung des R. Q., der natürlich nicht als Ausdruck vermehrter Kohlenhydratverbrennung verwertbar ist.

Rosenbaum(44) hat die Feststellung gemacht, daß die Zufuhr von Bicarbonat nicht zu einer nennenswerten Änderung der Kohlendioxydausscheidung durch die Lunge führt. Zellwände sind für Kohlensäure und Kohlendioxyd, nicht aber für Bicarbonat durchlässig (Hastings(45)) und zugeführtes Bicarbonat wird deshalb lediglich im Plasma und in den extracellulären Flüssigkeiten bis zu seiner Ausscheidung durch den Harn zurückgehalten. Die Zufuhr von Bicarbonat stört gasanalytische Versuche also nicht wesentlich. (Dagegen können bei Alkalose beträchtliche Mengen von Bicarbonat durch den Harn ausgeschieden werden.) Auch der Einfluß von Ammoniumchlorid auf den Gasstoffwechsel ist gering, da nur in den extracellulären Flüssigkeiten das Gleichgewicht



Bicarbonat ⇌ Kohlensäure ⇌ Kohlendioxyd

nach rechts verschoben wird, ein großer Teil der freigesetzten Kohlensäure aber in die Zellen eindringt und von den dortigen Puffersystemen aufgenommen werden kann. Dieses Verhalten setzt die Ammoniumchloridacidose in einen gewissen Gegensatz zu den echten metabolischen Acidosen, bei denen die Säuren auch intracellulär vorkommen und, wie erwähnt, große Mengen Kohlendioxyd abgeatmet werden. Eine Reihe weiterer Faktoren, die die Kohlendioxydausscheidung beeinflussen, ist in Tabelle 6 zusammengestellt(86). Aus diesen Gründen ist es zweckmäßig, Bicarbonat und Koh-

lendioxyd in zweifelhaften Fallen vor und nach dem Versuch zu bestimmen und falls sie nicht gleich sind den Versuch zu verwerfen

Tabelle 6 *Beeinflussung der Kohlendioxydausscheidung*

I Vermehrung der CO_2 Abatmung uber das Maß der Oxydationen hinaus durch
- a) Hyperventilation (Auspumpung)
- b) Saurebildung
  - aa) Milchsaure bei schwerer Arbeit Krampfen Asphyxie Adrenalingabe Insulingabe
  - *bb) Ketosauren bei Diabetes oder Kohlenhydratmangeldiat*
- c) Saureretention Nephritis Uramie Lebercoma

II Verminderung der CO_2 Abatmung (CO_2 Retention) durch
- a) Hypoventilation
- b) Saureabbau und Verbrauch von Bicarbonat zur Wiederherstellung des normalen Puffersystems
  - aa) Milchsaure in der Erholungsphase der Muskelarbeit
  - bb) Ketosauren bei Insulintherapie Besserung eines Diabetes oder Beendigung *einer Kohlenhydratmangeldiat*
- *c) Saureausscheidung im Harn*
- d) Saureverlust durch Erbrechen
- e) Alkalose
  - aa) Verwendung von CO_2 als Pufferung
  - bb) Alkaliausscheidung als Bicarbonat

Der *Sauerstoffverbrauch* der Muskelarbeit bietet ebenfalls ein lehrreiches Beispiel fur die bei Stoffwechselmessungen notwendigen Überlegungen *Abbildung 1 zeigt* daß bei Beendigung einer Arbeit die erhohte Sauerstoffaufnahme nicht sofort zu Ruhewerten zuruckkehrt, sondern eine gewisse Zeit anhalt Soll der mit einer Arbeit verbundene Sauerstoffverbrauch bestimmt werden so muß die gesamte Sauerstoff aufnahme vom Beginn der Arbeit bis zur Wiedererreichung der Ausgangsgroße gemessen werden Die Differenz mit der in einem gleichen Intervall bei Ruhe verbrauchten Sauerstoffmenge ist gleich dem Sauerstoffmehrverbrauch (Bestimmung im Bilanzverfahren zwischen zwei steady states) Kann eine nicht erschopfende Arbeit so lange gleichmaßig fortgesetzt werden bis ein steady state erreicht wird so wird in jedem Zeitabschnitt die Sauerstoffmehraufnahme gleich dem Sauerstoffmehrverbrauch Die Berechnung des Sauerstoffverbrauches einer gleichmaßig fortgesetzten Arbeit kann dann aus den Ergebnissen der Analyse eines Intervalles und der Dauer der Arbeit erfolgen Wenn der Sauerstoffverbrauch 2 l/min ubersteigt kann auch beim Gesunden ein steady state nicht mehr erreicht werden Rasch fortschreitende Erschopfung kennzeichnet diesen Zustand An der Grenze zwischen erschopfender Arbeit und Arbeit im steady state kann die Sauerstoffaufnahme konstant sein und gleichzeitig die Sauerstoffschuld laufend zunehmen In solchen Fallen ist die Sauerstoff aufnahme in einem Intervall mit scheinbarem steady state nicht reprasentativ *fur* den Sauerstoffverbrauch

Messung des Gesamtstoffwechsels

Lavoisier hat bereits die zwei wichtigsten Methoden zur Messung von Warmebildung und abgabe durch den Stoffwechsel verwendet die direkte Calorimetrie und die gasanalytische Bestimmung

Die Entwicklung der exakten *direkten Calorimetrie* geht auf RUBNER zurück. RUBNERS Apparat war für Untersuchungen an Hunden gebaut, nahezu gleichzeitig konstruierte ATWATER wie RUBNER ein Schüler VOITS zusammen mit dem Physiker ROSA das erste für die Arbeit am Menschen brauchbare Calorimeter (47). F. G. BENEDICT führte in diesem Apparat die Atmung im geschlossenen System ein (48). Vor allem von BENEDICT, LUSK und DUBOIS stammen zahlreiche Untersuchungen mit dieser Apparatur. Abbildung 2 gibt das Prinzip wieder. Eine gute Beschreibung gibt LUSK (49).

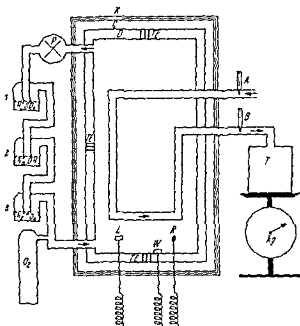


Abb. 2. *Schematische Darstellung eines Respirationscalorimeters* (modifiziert nach LUSK (18))

Ventilationssystem. Der Ventilator treibt die Luft durch die Absorptionsröhren, in denen in *1* der Wasserdampf vom Versuchsobjekt, in *2* das Kohlendioxyd vom Versuchsobjekt und in *3* der Wasserdampf aus dem Alkali zurückgehalten wird. Sauerstoff wird nach Bedarf zugegeben.

Gasanalyse. Zunahme von *1* = Wasserabgabe der Versuchsperson. Zunahme von *2* plus *3* = Kohlendioxydabgabe. Abnahme des Sauerstofftanks = Sauerstoffverbrauch.

Calorimeter. 1 und *B* Thermometer [illegible]

Wägung der durch d[illegible]

W Thermometer für d[illegible]

die kupfernen Wände d[illegible]

Die Thermoelemente geben Temperaturdifferenzen zwischen der inneren und der äußeren Kupferwand an, die durch Kühlung oder Erwärmung der äußeren ausgeglichen werden, so daß das Calorimeter keine Wärme abgibt.

Calorimetrie. (Mittlere Differenz von *A* und *B*) (Liter Wasser) + (Gramm Wasser in *1*) 0,586* [illegible] [illegible]peratur des Calorimeters) (Wärmeäquivalent des [illegible]** [illegible] Körpertemperatur) (Wärmeäquivalent des Kör[illegible]*** [illegible]****

* Verdunstungswärme für 1 g Wasser bei 20°

** Experimentell zu bestimmen

*** 0,83

**** Bei Weglassung des letzten Summanden stellt die Summe die Gesamtcalorienabgabe dar

Die Pioniere der *gasanalytischen Calorimetrie* waren REGNAULT und REISET (1849) die als erste das ausgeschiedene Kohlendioxyd maßen, der wichtige Fortschritt einer genauen gasanalytischen Technik ist das Verdienst von BIDDER und SCHMIDT in Dorpat Auch in der Schule VOITS ist die Methode ausgebaut worden Die gasanalytische Calorimetrie kann in sogenannten offenen Systemen (nach ZUNTZ und GEPPERT oder TISSOT) oder geschlossenen (nach F G BENEDICT) erfolgen

In den älteren, *offenen Systemen* atmet die Versuchsperson Gas aus einem Vorratsgefaß oder Luft ein, das ausgeatmete Gas wird in geeigneten Behältern (meist Spirometern) gesammelt Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxydbildung konnen aus der Zusammensetzung des eingeatmeten Gases und aus den Ergebnissen der Analyse des ausgeatmeten Gases berechnet werden Fur Zwecke der Forschung ist das Tissotsche Prinzip (50) besonders geeignet, da Fehler oder Ungenauigkeiten in den Ergebnissen der Berechnung zum Ausdruck kommen (51) Der Douglassack (52) ist ein tragbarer Behälter, in dem die ausgeatmete Luft auch bei Fortbewegung der Versuchsperson gesammelt werden kann

Das Prinzip des *geschlossenen Systems* (53) gleicht dem im Calorimeter geschilderten BENEDICTS erster Apparat konnte den Sauerstoffverbrauch sowie die Kohlendioxydbildung messen Spater wurde auf die Kohlendioxydmessung verzichtet (54) ROTH fuhrte Ventile zur Aufrechterhaltung des Gaskreislaufes ein (55) Gleichzeitig mit ROTH entwickelte KROGH einen Apparat auf den gleichen Grundlagen (56) Abbildung 3 zeigt das Prinzip KNIPPING hat im Benedict Roth Apparat die Messung des Kohlendioxydes wieder moglich gemacht Im Knippingschen Spirometer erfolgt die Absorption des Kohlendioxydes in 47% Kalilauge aus der es durch verdunnte Schwefelsaure ausgetrieben und volumetrisch gemessen wird (57) Die Technik ist jedoch schwierig Deshalb wird in der Regel in den Apparaten mit geschlossenem System nur der Sauerstoffverbrauch gemessen Fur die Bestimmung des Grundumsatzes ist dies, wie oben beschrieben, ausreichend, da dabei der R Q konstant ist (Unter anderen Bedingungen kann der durch Nichtbeachtung des R Q hervorgerufene Fehler bis zu 3 6% betragen) Die Versuchstechnik bei Verwendung der Apparate mit geschlossenem System ist einfach Durch im Laufe der Zeit entstandene Undichtigkeiten im Gaskreislauf aber auch durch ungenugende Kalibrierung der Meßgerate (Thermometer, Kymograph usw) konnen beachtliche Ungenauigkeiten entstehen

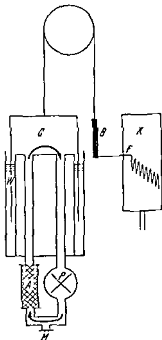


Abb 3 *Schematische Darstellung eines Spirometers nach* BENEDICT ROTH

und einatmet Kohlendioxyd der Ausatmungsluft
der Alkalipatrone *A* absorbiert Das Wassersiegel *H* dient

Sauerstoffverbrauch der Versuchsperson

Eine besondere Eigenart dieser Fehler ist es, daß sie lange unentdeckt bleiben, wenn nicht durch Kontrollen überprüft wird, ob Doppelbestimmungen innerhalb 5% übereinstimmen und der Grundumsatz dauernd zur Verfügung stehender Personen in engen Grenzen konstant bleibt. Veröffentlichungen, die Messungen des Gasstoffwechsels enthalten, sollten immer die Art der angewandten Apparatur angeben sowie die Ergebnisse von Doppelbestimmungen an Normalen.

Grundumsatz

Der „Grundumsatz" ist die Größe des Stoffwechsels am Morgen, zwölf bis vierzehn Stunden nach der letzten Mahlzeit, wenn die Versuchsperson liegt und sich völlig ruhig verhält. Seine Bestimmung ist das in der Klinik wichtigste Experiment auf dem Gebiete des Energiewechsels. Benedict verwendet den Ausdruck „Nüchternumsatz". Dieser Bezeichnung entspricht der vielerorts übliche „Ruh-Nüchternwert", welcher die Verhältnisse am besten wiedergibt. Krogh hat darauf hingewiesen, daß der Stoffwechsel während des Schlafes noch niedriger ist, mit dem Grundumsatz also nicht die Grundgröße des Stoffwechsels bestimmt wird. Er hat deshalb vorgeschlagen, „Standardumsatz" zu verwenden. In der Praxis hat sich aber die Bezeichnung „Grundumsatz" so durchgesetzt, daß sie beibehalten wird. Eine gewisse Berechtigung dafür kann daraus abgeleitet werden, daß die Grundumsatzbedingungen die brauchbarste Ausgangssituation für Stoffwechseluntersuchungen darstellen, der Grundumsatz also die Grundlinie für die Ergebnisse solcher Versuche ist.

Bei der Beurteilung pathologischer Veränderungen des Energiewechsels oder der Wirkung von Drogen und Nahrungsmitteln muß in jedem Einzelfall entschieden werden, ob der Grundumsatz als solcher verändert ist oder Vorgänge innerhalb des Stoffwechsels beeinflußt werden. Von einer Erhöhung des Grundumsatzes kann nur gesprochen werden, wenn bei der Bestimmung Ruhnüchternbedingungen eingehalten wurden, wie dies beispielsweise bei der Kontrolle einer Thyreotoxikose oder bei chronischer Zufuhr von Thyroxin möglich ist. Dagegen sollte die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsmittel oder die umsatzsteigernde Wirkung des Adrenalins nicht als Grundumsatzsteigerung bezeichnet werden. Der Grund hierzu ist nicht akademisch. Der Grundumsatz ist bei definitionsgemäßer Verwendung ein Abbild des Gesamtumsatzes, und die wenigen Mittel und Umstände, die ihn zu verändern vermögen, stören auch den Gesamtumsatz, während die spezifisch-dynamische Wirkung und die Umsatzsteigerung durch eine Reihe von Drogen sich zum Gesamtumsatz addieren. Von einer Veränderung des Grundumsatzes darf man auf einen veränderten Gesamtumsatz schließen. Der Schluß von einem normalen Grundumsatz auf einen normalen Gesamtumsatz ist ebenfalls allgemein üblich, wahrscheinlich aber nur bedingt erlaubt.

Normalwerte des Grundumsatzes

Harris und Benedict (58) haben vielgebrauchte Normalwerte für den Grundumsatz angegeben, deren mathematischer Ausdruck folgendermaßen lautet:

$$h = +66{,}4730 + 13{,}7516\,w + 5{,}0033\,s - 6{,}7550\,a \text{ für Männer,}$$

$$h = +655{,}0955 + 9{,}5634\,w + 1{,}8496\,s - 4{,}6756\,a \text{ für Frauen,}$$

dabei ist h die Wärmebildung in 24 Stunden, w das Gewicht in kg, s die Größe in cm

gleichzeitig aber auch gezeigt, daß eine genaue Proportionalität zwischen dem Sauerstoffverbrauch von Schnitten anderer Gewebe (Hirnrinde [Tab. 7], Nierenrinde, Milz, Lunge) und dem Grundumsatz pro Gewichtseinheit nicht besteht, wenn auch hier eine allgemeine Tendenz in gleicher Richtung vorzuliegen scheint. Auf den Stoffwechsel des gesamten Tieres bezogen, spielt jedoch der Sauerstoffverbrauch der Leber als dem schwersten Organ unter den untersuchten mengenmäßig die größte Rolle. Von noch größerer Bedeutung für die Gesamtbilanz wäre der Ruheumsatz des Muskelgewebes; befriedigende Messungen dieser Größe sind aber noch nicht gelungen.

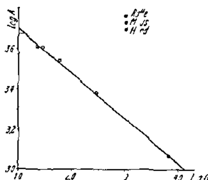


Abb. 4. *Beziehung zwischen der Cytochromoxydase der Leber und dem Körpergewicht* (nach KUNKEL und CAMPBELL (67))

Abszisse: Logarithmus des Körpergewichtes (*G*). Ordinate: Logarithmus der Aktivität der Cytochromoxydase (*A*), berechnet als Sauerstoffverbrauch pro mg Leber N. Die Gleichung der Geraden lautet

$$\log A = 3{,}93_4 - 0{,}237 \log G$$

Unter Verwendung der Angabe von KLEIBER (66), daß der Grundumsatz (*G. U.*) der Größe $G^{3/4}$ proportional ist, gilt

$$(G.U.) = k \cdot G^{3/4}$$

Daraus berechnet sich der Sauerstoffverbrauch für eine Gewichtseinheit Gewebe (*S*)

$$\frac{(G.U.)}{G} = S = \frac{k \cdot G^{3/4}}{G} = k \cdot G^{-1/4}$$

Oder nach Logarithmieren

$$\log S = \log k - 0{,}25 \log G$$

Dieser Ausdruck entspricht dem der experimentellen Geraden. Für den Stoffwechsel eines ganzen Organes gilt unter der Voraussetzung, daß bei allen Tieren der Stoffwechsel eines bestimmten Organes den gleichen Anteil am Grundumsatz hat

$$(\text{Organstoffwechsel}) = (G.U.) \cdot k' = k \cdot k' \cdot G^{3/4}$$

Tabelle 8. *Das Verhältnis von Cytochromoxydase-Aktivität zum Körpergewicht* (67)
Für Erklärungen siehe Unterschrift zu Abb. 4

Gewebe	Arten	Bezugssystem der Fermentaktivität	Proportionalität zu
Leber	Maus, Ratte, Hund	pro mg Leber N	Gewicht$^{-0,24}$
Skelettmuskel	Ratte (65—450 g)	pro mg Frischgewicht	Gewicht$^{-0,24}$
Herzmuskel	Ratte, Hund	pro mg Frischgewicht	Gewicht$^{-0,32}$
Niere	Ratte, Maus	pro Gesamtorgan	Gewicht^{0,70}

a)

b)

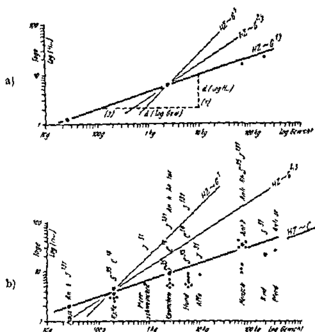


Abb 5 *Beziehung zwischen der Halbwertszeit der Serumeiweiße und dem Körpergewicht* (nach MAURER (69))

Abb a Experimentelle Ergebnisse an ^{131}J Albuminen nach MAURER

Abb b Werte der Literatur für unterschiedliche Markierung in vivo und in vitro und für verschiedene Eiweißkörper

Die Ergebnisse der beiden Abbildungen lassen sich durch folgende Beziehung beschreiben

$$d(\log HZ) = \tfrac{1}{4}\, d(\log G) = d(\log G^{1/4})$$

$$\log HZ = \log C + \log G^{1/4} = \log(C \cdot G^{1/4})$$

$$HZ = C \cdot G^{1/4} \qquad (G = \text{Gewicht})$$

Bezieht man die Geschwindigkeit der Neubildung der Serumeiweiße auf den gesamten Organismus so gilt

$$HZ = C \cdot G^{1/4} = \frac{(\text{Menge des Gesamtserumeiweißes}) \cdot \ln 2}{(\text{Neubildungsrate des Serumeiweißes})}$$

Unter der Voraussetzung daß die Menge des Gesamtserumeiweißes $\simeq k \cdot G$ ist gilt

$$(\text{Neubildungsrate des Serumeiweißes für den gesamten Organismus}) = \frac{k \cdot G \cdot \ln 2}{C \cdot G^{1/4}} = A \cdot G^{3/4}$$

Damit besteht Proportionalität mit der Oberfläche beziehungsweise dem Grundumsatz

Zur Berechnung der Erneuerung des Serumeiweißes pro Gewichtseinheit Tier gilt

$$\frac{\text{Neubildungsrate}}{G} = \frac{A \cdot G^{3/4}}{G} = A \cdot G^{-1/4}$$

KUNKEL und CAMPBELL (67) haben spater an Mausen, Ratten und Hunden gezeigt, daß die Aktivitat der Cytochromoxydase selbst dann noch dem Grundumsatz proportional ist, wenn die Messung nicht im Schnitt, sondern im Homogenat erfolgt (Die Cytochromoxydase ist das Enzym, das die Oxydation des Wasserstoffes aus den Dehydrierungen und damit den großten Teil des Sauerstoffumsatzes besorgt) Auch der Gehalt der Gewebe an Cytochrom c, das zu der Oxydase in enger funktioneller Beziehung steht nimmt in der Reihe Maus, Kaninchen, Hund Pferd proportional dem auf das Gewicht bezogenen Grundumsatz ab (68) Diese Befunde lassen nicht entscheiden, ob der Grundumsatz durch den Gehalt der Gewebe an Cytochromoxydase bestimmt ist, oder ob der Cytochromoxydasegehalt an die Stoffwechselbedurfnisse des Tieres angepaßt wird Sie erklaren aber doch zumindest die Konstanz des Grundumsatzes in kurzdauernden Versuchen Daruber hinaus kann mit Homogenaten auch die Muskulatur untersucht werden Die dabei erhobenen Cytochromoxydasewerte sprechen dafur, daß die Muskulatur sich wie die Leber verhalt (Abb 4 und Tab 8) Neben dem in vitro gemessenen Sauerstoffverbrauch von Gewebsschnitten und Homogenaten hat sich auch der Umsatz gewisser Eiweiße als vom Grundumsatz abhangig erwiesen MAURER (69) hat namlich gezeigt daß die Geschwindigkeit von Auf und Abbau gewisser Serumeiweiße bei einer Reihe von Tieren dem Grundumsatz proportional ist, so ist die Halbwertzeit bei der Maus erheblich kurzer als bei der Ratte usw (Abb 5) Vermutlich werden sich noch weitere Reaktionen, deren Großen der des Grundumsatzes proportional sind finden

Eine geschlossene Betrachtung der Ergebnisse ist im Augenblick noch nicht moglich Vor allem ist es vollig ungewiß, durch welche Mechanismen die Proportionalität zwischen Grundumsatz und Korperoberflache hervorgerufen wird Die momentane Warmeabgabe des Tieres fallt als Erklarung jedenfalls aus, da der Grundumsatz in weiten Grenzen von der Außentemperatur und von der von Tier zu Tier verschiedenen Isolierung durch Fell und Federn unabhangig ist Mit Sicherheit ablehnen kann man Hypothesen die den Grundumsatz auf die sogenannte „aktive Protoplasmamasse" beziehen oder den hohen Grundumsatz kleiner Tiere auf einen verhältnismaßig hoheren Gewichtsanteil „aktiver Organe" zuruckfuhren

Gegen die Messung der Korperoberflache als Bezugssystem fur die Bestimmung des Grundumsatzes wurde zunachst eine Reihe theoretischer Bedenken erhoben Die warmeabgebende Flache des Korpers stimmt nicht mit der gesamten Korperoberflache uberein (S 39) Dieser Tatsache wird jedoch durch den ohnehin experimentell ermittelten Proportionalitatsfaktor Rechnung getragen Das gleiche gilt fur den Einwand PFAUNDLERS (70), daß es wegen des wechselnden Streckungszustandes der Haut keine absoluten Korperoberflachen gibt, und fur die verschiedenen Temperaturen der Oberflachen von Rumpf und Gliedern Zusammen mit einem Faktor kann man auch eine der Oberflache proportionale Große, wie etwa die Silhouette, verwenden (63, 71) Trotzdem ist das physiologisch sinnvollere Maß naturlich die Oberflache selber

Der älteste Versuch die Oberflache eines Menschen zu messen, wurde von JOHN ABERNETHY 1793 veroffentlicht (nach 12), jedoch kommt das Verdienst der ersten sorgfaltigen Untersuchung MEEH (72) zu Die Meehsche Formel fur die Oberflache betragt

$$12{,}312\ (\text{Gewicht in kg})^{2/3} = (\text{Oberflache in dm}^2)$$

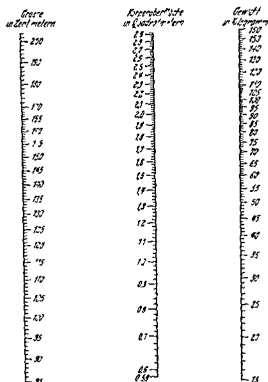


Abb. 6. *Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche nach der Formel von* Du Bois *und* Du Bois *aus Größe und Gewicht* (nach den Wissenschaftlichen Tabellen der Firma Geigy, Basel 1953)

Tabelle 9. *Berechnung der Oberfläche des Körpers nach der linearen Formel* (73, 12)

Kopf $A \cdot B \cdot 0{,}308$
- *A* Umfang um Spitze des Kinnes und Höhe des Scheitels
- *B* Umfang um Hinterhaupt und Stirne, unmittelbar über den Augenbrauen

Arme $F(G + H + I) \cdot 0{,}611$
- *F* Spitze des Acromions zum unteren Radiusende bei gestrecktem Arm
- *G* Umfang unmittelbar unter der Achsel
- *H* größter Umfang des Unterarms
- *I* kleinster Umfang des Unterarms (oberhalb des Ulnaköpfchens)

Hände $J \cdot K \cdot 2{,}22$
- *J* distales Radiusende volar zur Spitze des zweiten Fingers
- *K* Umfang der offenen Hand (ausschl. Daumen) um die metacarpophalangealen Gelenke

Körper (einschließlich Hals, Brüste und äußerer Genitale)
$L(M + N) \cdot 0{,}703$
- *L* oberes Ende des Manubrium sterni zum oberen Ende der Symphyse
- *M* Bauchumfang in der Höhe des Nabels
- *N* Brustumfang in der Höhe der Mamille beim Mann, unmittelbar oberhalb der Brüste bei der Frau

Oberschenkel $O(P + Q) \cdot 0{,}508$
- *O* Spitze des Trochanter major zur Spitze der Patella (Beine adduziert)
- *P* Umfang unmittelbar unterhalb des Dammes
- *Q* Umfang der Hüften und des Gesäßes in der Höhe des Trochanters

Fortsetzung S. 34

Unter
schenkel $R S$ 1 40
R Fußsohle bis zur Spitze der Patella
S Umfang an der Spitze der Patella

Fuße $T (U + V)$ 1 04
T Lange des Fußes (große Zehe)
U Umfang des Fußes am Grundgelenk der kleinen Zehe
V kleinster Knochelumfang (gerade oberhalb der Malleoli)

Die Konstanten geben bei symmetrischen Korperteilen die Oberflache fur beide Seiten
Fur die gesamte Oberflache mussen die sieben Großen addiert werden

---

Die Werte aus der Meehschen Formel erwiesen sich bald als zu hoch und verschiedene Verbesserungen wurden vorgeschlagen Die Oberflachenformel von DuBois und DuBois (73) gilt heute als die beste

$$(\text{Oberflache in cm}^2) = (\text{Gewicht in kg})^{0\,425} \quad (\text{Große in cm})^{0\,725} \cdot 71{,}84$$

Sie wird gewohnlich in der Form eines Nomogrammes gebraucht (Abb 6) Neben der eben zitierten haben DuBois und DuBois auch noch eine sogenannte lineare Formel

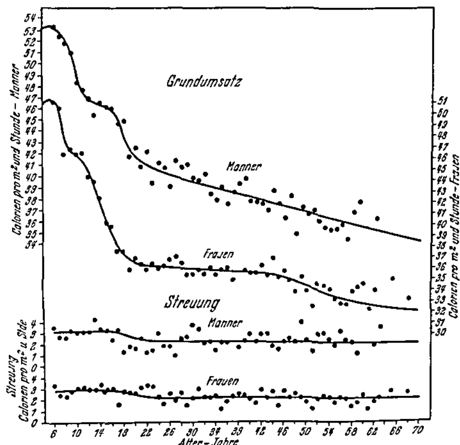


Abb 7 *Mittelwerte des Grundumsatzes und der Streuungen fur alle Altersstufen* (Punkte), die Kurven stellen die mit statistischen Mitteln geglatteten Verbindungen dieser Punkte dar (nach Boothby, Berkson und Dunn (75))

Tabelle 10 *Grundumsatz in Calorien pro Quadratmeter Körperoberfläche* (nach DuBois) *und pro Stunde* (75 76 77)

Alter	Männer			Frauen		
	Boothby* u a	Lewis** u a	Fleisch***	Boothby* u a	Lewis** u a	Fleisch***
1	—	—	53 0	—	—	53 0
2	—	56 9	52 4	—	52 9	52 4
3	—	54 5	51 3	—	51 3	51 2
4		52 6	50 3	—	49 9	49 8
5	—	51 0	49 3	—	48 4	48 4
6	53 0	49 6	48 3	50 5	46 9	47 0
8	51 5	46 6	46 3	46 7	44 0	43 8
10	48 0	43 6	44 0	45 7	41 4	42 5
12	46 8	41 5	42 5	43 9	39 7	41 3
14	46 4	41 1	42 1	41 1	36 8	39 2
16	45 5	—	41 4	38 6	—	36 9
18	42 9	—	40 0	37 0	—	35 9
20	41 6	—	38 6	36 3	—	35 3
25	40 3	—	3 5	36 0		35 2
30	39 6		36 8	35 8		35 1
35	38 9		36 5	35 7		35 0
40	38 3		36 3	35 5		34 9
45	37 6		36 2	35 3		34 5
50	3 6		35 8	34 4		33 9
55	36 3		35 4	33 4		33 3
60	35		34 9	32 8		32 7
6	35 1		34 4	32 4		32 2
0	34 5		33 8	32 2		31
5	33 4		33 2	32 0		31 3
80	—		33 0	—		30 9

* nach (75) ** nach (76) *** nach (77)

(Tab 9) angegeben Fur Erwachsene von normalem Korperbau betragt der Fehler beider Formeln ± 1 7%, die lineare Formel erlaubt jedoch auch die Bestimmung der Oberflache von Personen mit außergewohnlicher Korperform von Amputierten Zwergen sehr unterernahrten und sehr fetten Personen mit dem gleichen Grad der Genauigkeit

Wahrend die Methodik der Bestimmung der Korperoberflache heute große Genauigkeit ermoglicht mußten die Faktoren die den Grundumsatz zur Oberflache in Beziehung setzen mit der Zeit verschiedentlich verbessert werden Dies war hauptsachlich bedingt durch die bessere Standardisierung der Methode und die Vergroßerung der zur Verfugung stehenden Vergleichsserien Auf die Benedictschen Tafeln wurde bereits hingewiesen Weitherum ublich waren auch die Standardwerte von Aub und DuBois (74) die mehrfach abgeandert wurden Ihre modernste Formulierung haben sie in den Werten von Boothby Berkson und Dunn (75) (Abb 7 Tab 10) Die Voraussage des Grundumsatzes mit diesen Werten zusammen mit der Oberflachenformel von DuBois ist genauer als die mit jeder anderen Methode Knoghs Normalwerte sind unter anderen als klinischen Bedingungen (S 27) gewonnen (vorhergehende eiweißfreie Ernahrung (60)) und deshalb zur Bestimmung des Grundumsatzes fur den klinischen Betrieb nicht geeignet Werte fur Kinder, bei welchen durch verschiedene

Wachstumsperioden die Probleme verwickelt werden, geben LEWIS, DUVAL und ILIFF (76) an (Die Werte der alten Autoren wie MAGNUS LEVY sind, da die Untersuchungsbedingungen nicht unseren heutigen Grundumsatzbedingungen entsprachen, meist zu hoch)

Die „Normalwerte" von BOOTHBY, BERKSON und DUNN wurden an Patienten, meist bei einer ersten Untersuchung, gewonnen Diese Werte liegen fur geubte Versuchspersonen um etwa 10% zu hoch Auch bei Patienten, die wiederholte Grundumsatzbestimmungen durchmachen, sinkt durch Gewohnung an echte Ruhebedingungen der Grundumsatz um etwa 10% Dies muß bei der Beobachtung klinischer Probleme berucksichtigt werden Fur physiologische Untersuchungen werden am besten von vornherein die Normalwerte von FLEISCH (77) verwendet (Tab 10)

Beeinflussung des Grundumsatzes

Die Hohe des Grundumsatzes steht unter dem Einfluß verschiedener Faktoren Es besteht jedoch eine gewisse *individuelle Konstanz*, fur die sich ZUNTZ (78) und seine Mitarbeiter sowie DUBOIS (12), nach zahlreichen Selbstversuchen mit jahrelangen Intervallen, ausgesprochen haben

Die Hohe des Grundumsatzes ist vom *Geschlecht* und vom *Alter* abhangig Der Grundumsatz bei Frauen ist niedriger als bei Mannern, mit zunehmendem Alter fällt er bei beiden Geschlechtern ab Zusätzlich zu diesem altersbedingten Abfall tritt während der Menopause eine weitere Erniedrigung des Grundumsatzes ein Der relativ hohe Grundumsatz der jugendlichen Altersgruppen hangt vermutlich mit dem Wachstum zusammen Neben den wichtigen Einflussen von Alter und Geschlecht konnen noch einige andere Faktoren den Grundumsatz in geringerem Maße verandern So machte GESSLER (79) die Feststellung, daß der Grundumsatz derselben Person *jahreszeitlichen Schwankungen* unterliegt und im Sommer tiefer, im Winter hoher liegt Auch *klimatische* Bedingungen scheinen die Hohe des Grundumsatzes zu beeinflussen Bewohner der Tropen haben gewohnlich niedrigere Ruh Nuchternwerte als Menschen der gleichen Rasse in den gemäßigten Zonen (18) In gleicher Umwelt zeigen Uraustralier, Chinesen, Inder und Syrier niedrigere, die Indianer Mittelamerikas hohere Grundumsatze (12) als Weiße Individuen, die korperliche Tatigkeit gewohnt sind, haben meist hohere, Personen mit besonders leichter Arbeit etwas niedrigere Grundumsatze (80, 81) Die Art der *Ernahrung* ubt meist keinen Einfluß auf den Grundumsatz aus, wenn die *letzte Nahrungsaufnahme 14 Stunden vor der Bestimmung erfolgte* Die spezifisch dynamische Wirkung sehr eiweißreicher Ernahrung kann jedoch uber 14 Stunden hinaus anhalten Dies erklart den hohen Grundumsatz der Eskimos Wie KROGH gezeigt hat (60), ist sehr eiweißarme Ernahrung in der Lage, den Grundumsatz um wenige Prozente zu senken In den letzten drei Monaten einer Schwangerschaft findet man nicht selten einen erhohten Grundumsatz Nach der Entbindung erfolgt rascher Ruckgang zur Nor [illegible]
etwas an, um wahrend der [illegible]
zunehmen Die Ursachen [illegible]
sind unbekannt, die Wirkung der Hormone mit Ausnahme des Schilddrusenhormones auf den Grundumsatz wird meist uberschatzt

Bei der Besprechung der Wirkung von *Pharmaka* auf den Umsatz von Versuchspersonen unter Grundumsatzbedingungen sei noch einmal daran erinnert, daß der Stoffwechsel einer Person nach Zufuhr einer Droge nicht mehr den Grundumsatz

Tabelle 11. *Grundumsatz bei verschiedenen Krankheiten*
(Aus jeweils wenigstens 20 Fällen der Literatur zusammengestellt.)

Diagnose	Grundumsatz		
	unter —15 %	von —15 % bis +15 %	über +15 %
Normal	—	99	1
Neurasthenie und nervöse Erschöpfungszustände	1	9[illegible]	2
Geisteskrankheiten	5	92	3
Epilepsie	13	85	2
Encephalitis (16 Fälle)	—	87	13
Fettsucht	4	92	4
Diabetes	17	75	8
Acromegalie	3	57	40
Hypopituitäres Syndrom	85	15	—
Addisonsche Krankheit	8	84	8
Herzkrankheiten (congenitale Vitien, Leitungsstörungen usw.)	2	94	4
Hypertonie	1	86	13
Endocarditis	1	88	11
Herzneurose	—	96	4
Nierenkrankheiten	5	88	
Magendarmkrankheiten	3	94	3
Gynäkologische Krankheiten	4	92	4
Dermatologische Krankheiten	1	97	2
Arthritiden	3	92	4
Maligne Geschwülste	11	67	22
Leukämien, lymphatische und myeloische	—	23	77
Polycythämie (2 Fälle)	—	1	1
Anämien	2	83	15
Thyreotoxikose, synonym mit M. Basedow	—	7	93
Thyreotoxikose, Rezidiv nach Operation	—	11	89
Adenom der Schilddrüse mit klinischen Zeichen der Hyperthyreose	—	32	68
Adenom ohne klinische Zeichen der Hyperthyreose	—	100	—
Kolloidkropf	3	94	3
Myxödem	83	17	—
Postoperatives Myxödem	80	20	—
Kretinismus	63	37	—
Thyreoiditis	9	50	41
Schilddrüsencarcinom	5	71	23

darstellt, sondern den durch den Einfluß der Droge veränderten Stoffwechsel. Im allgemeinen sind Arzneimittel nicht in der Lage, den Grundumsatz zu steigern, sondern steuern lediglich den Gesamtstoffwechsel über die Grundlinie des Grundumsatzes hinaus. Diese Unterscheidung ist wichtig, denn es läßt sich in einer Reihe von Fällen zeigen, daß auch qualitative Veränderungen, wie z. B. vermehrter Kohlenhydratabbau, vorkommen.

Steigerung des Stoffwechsels findet man regelmäßig nach Zufuhr von Adrenalin (82), Coffein (83), Campher und Atropin (84), häufig auch nach Tabakgenuß (85). Alkohol hat keine umsatzsteigernde Wirkung (87). Sedativa, vor allem Morphium, aber auch Barbiturate und Chloralhydrat erniedrigen den Gesamtumsatz. Morphium und Alkohol beeinflussen den R. Q., Alkohol durch den niederen R. Q. (0,67) seiner

Wachstumsperioden die Probleme verwickelt werden, geben LEWIS, DUVAL und ILIFF (76) an (Die Werte der alten Autoren wie MAGNUS LEVY sind, da die Untersuchungsbedingungen nicht unseren heutigen Grundumsatzbedingungen entsprachen, meist zu hoch)

Die „Normalwerte" von BOOTHBY, BERKSON und DUNN wurden an Patienten, meist bei einer ersten Untersuchung, gewonnen Diese Werte liegen fur geubte Versuchspersonen um etwa 10% zu hoch Auch bei Patienten, die wiederholte Grundumsatzbestimmungen durchmachen, sinkt durch Gewohnung an echte Ruhebedingungen der Grundumsatz um etwa 10% Dies muß bei der Beobachtung klinischer Probleme berucksichtigt werden Fur physiologische Untersuchungen werden am besten von vornherein die Normalwerte von FLEISCH (77) verwendet (Tab 10)

Beeinflussung des Grundumsatzes

Die Hohe des Grundumsatzes steht unter dem Einfluß verschiedener Faktoren Es besteht jedoch eine gewisse *individuelle Konstanz*, fur die sich ZUNTZ (78) und seine Mitarbeiter sowie DUBOIS (12), nach zahlreichen Selbstversuchen mit jahrelangen Intervallen, ausgesprochen haben

Die Hohe des Grundumsatzes ist vom *Geschlecht* und vom *Alter* abhängig Der Grundumsatz bei Frauen ist niedriger als bei Mannern, mit zunehmendem Alter fallt er bei beiden Geschlechtern ab Zusätzlich zu diesem altersbedingten Abfall tritt wahrend der Menopause eine weitere Erniedrigung des Grundumsatzes ein Der relativ hohe Grundumsatz der jugendlichen Altersgruppen hangt vermutlich mit dem Wachstum zusammen Neben den wichtigen Einflussen von Alter und Geschlecht konnen noch einige andere Faktoren den Grundumsatz in geringerem Maße verandern So machte GESSLER (79) die Feststellung, daß der Grundumsatz derselben Person *jahreszeitlichen Schwankungen* unterliegt und im Sommer tiefer, im Winter hoher liegt Auch *klimatische* Bedingungen scheinen die Hohe des Grundumsatzes zu beeinflussen Bewohner der Tropen haben gewohnlich niedrigere Ruh Nuchternwerte als Menschen der gleichen Rasse in den gemaßigten Zonen (18) In gleicher Umwelt zeigen Uraustralier, Chinesen, Inder und Syrier niedrigere, die Indianer Mittelamerikas hohere Grundumsatze (12) als Weiße Individuen, die korperliche Tatigkeit gewohnt sind, haben meist hohere, Personen mit besonders leichter Arbeit etwas niedrigere Grundumsatze (80, 81) Die Art der *Ernahrung* ubt meist keinen Einfluß auf den Grundumsatz aus, wenn die letzte Nahrungsaufnahme 14 Stunden vor der Bestimmung erfolgte Die *spezifisch dynamische Wirkung sehr eiweißreicher Ernahrung kann* jedoch uber 14 Stunden hinaus anhalten Dies erklart den hohen Grundumsatz der Eskimos Wie KROGH gezeigt hat (60), ist sehr eiweißarme Ernahrung in der Lage, den Grundumsatz um wenige Prozente zu senken In den letzten drei Monaten einer Schwangerschaft findet man nicht selten einen erhohten Grundumsatz Nach der Entbindung erfolgt rascher Ruckgang zur Norm Kurz vor einer Menstruation steigt der Grundumsatz etwas an, um wahrend der Periode einen etwas niedrigeren als normalen Wert einzunehmen Die Ursachen fur die physiologischen Anderungen des Grundumsatzes sind unbekannt, die Wirkung der Hormone mit Ausnahme des Schilddrusenhormones auf den Grundumsatz wird meist uberschatzt

Bei der Besprechung der Wirkung von *Pharmaka* auf den Umsatz von Versuchspersonen unter Grundumsatzbedingungen sei noch einmal daran erinnert, daß der Stoffwechsel einer Person nach Zufuhr einer Droge nicht mehr den Grundumsatz

Tabelle 11 *Grundumsatz bei verschiedenen Krankheiten*
(Aus jeweils wenigstens 20 Fällen der Literatur zusammengestellt)

Diagnose	Grundumsatz		
	unter −15%	von −15% bis +15%	über +15%
Normal	—	99	1
Neurasthenie und nervöse Erschöpfungszustände	1	97	2
Geisteskrankheiten	5	92	3
Epilepsie	13	85	2
Encephalitis (16 Fälle)	—	87	13
Fettsucht	4	92	4
Diabetes	17	75	8
Acromegalie	3	57	40
Hypopituitäres Syndrom	85	15	—
Addisonsche Krankheit	8	84	8
Herzkrankheiten (congenitale Vitien Leitungsstörungen usw.)	2	94	4
Hypertonie	1	86	13
Endocarditis	1	88	11
Herzneurose	—	96	4
Nierenkrankheiten	5	88	7
Magendarmkrankheiten	3	94	3
Gynäkologische Krankheiten	4	92	4
Dermatologische Krankheiten	1	97	2
Arthritiden	3	92	4
Maligne Geschwülste	11	67	22
Leukämien lymphatische und myeloische	—	23	77
Polycythämie (2 Fälle)	—	1	1
Anämien	2	83	15
Thyreotoxikose synonym mit M Basedow	—	7	93
[illegible]	—	11	89
[illegible]	—	32	68
Adenom ohne klinische Zeichen der Hyperthyreose	—	100	—
Kolloidkropf	3	94	3
Myxödem	83	17	—
Postoperatives Myxödem	80	20	—
Kretinismus	63	37	—
Thyreoiditis	9	50	41
Schilddrüsencarcinom	5	71	24

darstellt, sondern den durch den Einfluß der Droge veränderten Stoffwechsel Im allgemeinen sind Arzneimittel nicht in der Lage, den Grundumsatz zu steigern, sondern steuern lediglich den Gesamtstoffwechsel über die Grundlinie des Grundumsatzes hinaus Diese Unterscheidung ist wichtig, denn es läßt sich in einer Reihe von Fällen zeigen, daß auch qualitative Veränderungen, wie z B vermehrter Kohlenhydratabbau, vorkommen

Steigerung des Stoffwechsels findet man regelmäßig nach Zufuhr von Adrenalin (82), Coffein (83), Campher und Atropin (84), häufig auch nach Tabakgenuß (85)

Verbrennung (87). Morphium durch eine hemmende Wirkung auf das Atemzentrum und darauffolgende Retention von CO_2.

Im Gegensatz zu den erwähnten Arzneimitteln *beeinflussen Drogen, die auf die* Schilddrüse einwirken oder ihr Incret ersetzen können, die Höhe des Ruh-Nüchternumsatzes (S. 175). Jod, das zwar auf den normalen Stoffwechsel keinen Einfluß ausübt, kann den Grundumsatz von Patienten mit Hyperthyreose deutlich herabsetzen (88, 89, 90). *Eine noch deutlichere Wirkung üben die Schilddrüsenhemmstoffe* Thioharnstoff, Thiouracil und ihre Verwandten aus (91). Während Jod jedoch nur auf den thyreogen erhöhten Stoffwechsel wirkt, wird durch die Thyreostatica auch der Grundumsatz von Gesunden herabgesetzt. Thyroxin und wirksame Schilddrüsenpräparate *steigern den Stoffwechsel aller Patienten, denen sie zugeführt werden* (92, 93). Auch Dinitrophenol hat eine stoffwechselsteigernde Wirkung (94). Die gleichzeitig auftretenden Leberschaden, Katarakte und Agranulocytose verbieten aber den klinischen Gebrauch der Substanz.

Auch bei einer Reihe von Krankheiten, die nicht die Schilddrüse betreffen, werden typische und gelegentlich differentialdiagnostisch verwertbare Veränderungen des Grundumsatzes beobachtet (Tab. 11). Diese Veränderungen erklären sich teilweise aus dem oben bezüglich Einfluß von Ernährung und körperlicher Aktivität Gesagten, *teilweise kommen andere Faktoren*, wie *Hypothermie*, *Hyperthermie*, vermehrte Synthesen und pathologisches Wachstum in Frage. Besonderes Interesse darf der Grundumsatz bei Herzkranken beanspruchen. *Bei zu einfacher Technik werden hier gelegentlich durch Auffüllung des spirographischen Sauerstoffdefizites zu hohe Werte für den Sauerstoffverbrauch vorgetäuscht. Läßt man die fiebernde Endocarditis* außer acht, so zeigen Herzkranke einen normalen Grundumsatz.

Hypophysenextrakte erhöhen den Grundumsatz durch die Wirkung des thyreotropen Hormones. Von den Acromegalen CUSHINGS zeigten 40% erhöhten Grundumsatz, nur ein Viertel dieser Fälle wies Strumen auf. Die Verringerung des Grundumsatzes nach Hypophysektomie ist die Folge des Ausfalles des thyreotropen Hormones (hypophysäres Myxödem).

Regelung der Körpertemperatur

Die Aufrechterhaltung der normalen Körpertemperatur erfordert, daß *Wärmebildung* und *Wärmeabgabe* gleich sind. Überwiegt die Wärmebildung, so steigt die Körpertemperatur, überwiegt die Wärmeabgabe, so sinkt sie. Die zu allen Zeiten ausgewogene Wärmebilanz gehört zur Definition der Homöothermie.

Läßt man zunächst die Frage nach der Wärmequelle unberücksichtigt, so könnte man, teleologisch gedacht, zwischen zweckmäßiger und unzweckmäßiger Wärmebildung unterscheiden. Die gleiche Größe der Wärmebildung kann dabei je nach der Umwelt einmal in die eine, einmal in die andere Rubrik fallen. So ist die Wärmebildung bei kräftiger Bewegung in kalter Witterung durchaus zweckmäßig, während sie bei heißem Wetter unzweckmäßig sein kann. Häufig gehört sie in einen indifferenten Bereich, und gelegentlich, wie z. B. im Fieber, ist es nicht sicher, ob die Wärmebildung „zweckmäßig" oder „unzweckmäßig" ist.

Aktivität und Umwelt eines Organismus bestimmen die Größe seiner Wärmebildung und Wärmeabgabe. Entsteht eine Diskrepanz zwischen ihren Größen, so müssen die Regulative des Organismus eingreifen, um die Gleichheit tunlich wiederherzustellen. Beim Grundumsatz ist, wie bei der Arbeit, die Wärmebildung die bestimmende

unterschied zwischen Haut und strahlenden Oberflächen der Umgebung etwa 7 Cal pro Stunde abgibt, während er in sehr heißer Umgebung bis zu 10 Cal pro Grad aufnehmen kann (95) Strahlung und Konvektion haben so gemeinsam, daß sie je nach der Temperatur der Umwelt sowohl zu Wärmeabgabe als auch zu Wärmeaufnahme führen können

Bei normalen Eigen und Umwelttemperaturen verwendet der Körper fast ausschließlich *Konvektion und Strahlung zur Regelung der Wärmeabgabe* Ihre Größe paßt er den jeweiligen Bedürfnissen durch Veränderung der Hauttemperatur an Die Hauttemperatur ist von zwei Faktoren abhängig, der Durchblutung der Haut und der Dicke des darunterliegenden Fettpolsters Die Durchblutung ist abhängig von der Temperatur der Hirndurchblutung, von Reflexen auf Veränderungen der Hauttemperatur, deren Zentren im Hirn oder Rückenmark liegen, und von direkten Reaktionen der Gefäße auf Veränderung der Außentemperatur (96) In der Hand z B

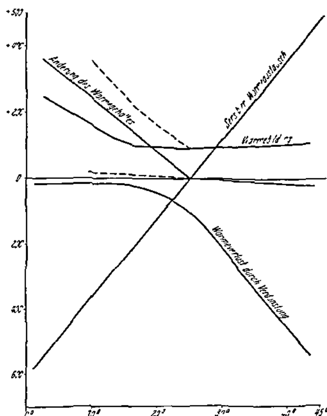


Abb 8 *Schematische Darstellung der Wärmebilanz bei Erhaltung der Körpertemperatur im*

können die einzelnen Kurven, ohne ihre Grundform zu ändern, beträchtlich nach ...

kann der Blutdurchfluß von 30 cm³/100 cm³ Gewebe und Minute bei 37° auf 0,15 cm³ bei 0° fallen. Die Anpassung der Durchblutung an die Erfordernisse der Umwelt kann jedoch 30—45 Minuten in extremen Fällen stundenlang dauern. Nicht selten beteiligen sich auch die Gefäße innerer Organe, z. B. die Coronarien, an den Reflexen der Durchblutung. Hohe Umwelttemperatur führt zur Erhöhung des Herzzeitvolumens. Entsprechend der Veränderung des cutanen Strombettes ändert sich mit der Umwelttemperatur auch das Blutvolumen: bei heißen Temperaturen weite Kapillaren und Verdünnung, Hämokonzentration bei kalter Umwelt. Diese Veränderung wird neural kontrolliert. Ein tiefer Rückenmarksquerschnitt zerstört den Mechanismus und führt zu sehr erschwerter Temperaturkontrolle. Über die isolierende Wirkung des Fettpolsters muß wenig gesagt werden. Fette Menschen können die Kälte besser vertragen als normalgewichtige; aus dem gleichen Grund zeigen Fette bei Steigerung der Wärmebildung, z. B. Arbeit, rascher eine Wärmestauung.

Bei großer eigener Wärmebildung oder hohen Außentemperaturen verwendet der Körper zur Wärmeabgabe die *Wasserverdunstung*, in Anlehnung an den Begriff der Perspiratio insensibilis auch insensibler Wärmeverlust genannt. Die durch Verdunstung erreichbare Wärmebilanz ist immer negativ (oder bei voller Wasserdampfsättigung der Luft Null). Bei zunehmenden Umwelttemperaturen, bei denen die sensible Wärmeabgabe kleiner wird, steigt die Wärmeabgabe durch Verdunstung. Während die sensible Wärmeabgabe an die Höhe der Körpertemperatur gebunden bleibt, kann die durch Verdunstung abgegebene Wärme durch Vermehrung der *Perspiratio insensibilis*, später auch durch Schwitzen, zu einer Vielfachen des normalen Wertes gebracht werden. Natürlich hängt die Verdunstung von dem Grad der Wasserdampfsättigung der Luft ab, und bei gleicher Temperatur wird der insensible Gewichtsverlust und damit die Wärmeabgabe durch Verdunstung um so kleiner, je höher der Wasserdampfdruck in der Umweltluft ist (97). Diese den Gesetzen der Physik entsprechende Beziehung gilt streng im sogenannten Behaglichkeitsbereich (bei leichter Bekleidung in Ruhe um 30°), in dem Hauttemperatur und Durchtränkung vermutlich nicht variieren. Bei niederen und höheren Temperaturen treten andere Faktoren hinzu — Vasoconstriction einerseits und Schwitzen andererseits.

Die Secretion des *Schweißes* wird von einem eigenen Zentrum im Gehirn gesteuert, für das die Temperatur des Blutes als Reiz wirkt. Vom Zentrum ausgehende Impulse erreichen die Schweißdrüsen über den Sympathikus; die Schwitzreaktion eines Körperteiles kann deshalb durch Denervierung aufgehoben werden. Außer auf die Bluttemperatur reagiert das Schwitzzentrum noch auf muskuläre Arbeit (vor der Erwärmung des Blutes). Neben dem Zentrum im Hirn scheinen auch noch Zentren im Rückenmark vorzukommen, da bei einem Querschnitt die unterhalb des Querschnittes gelegenen Körperteile weiter schwitzen können. Eine Schwitzreaktion auf lokalen Wärmereiz gibt es dagegen nicht. Das Schwitzen ist von der Durchblutung unabhängig. Schweiß auf blasser Haut (kalter Schweiß) hat aber in der Regel weniger mit der Wärmeregulation als mit psychischen Faktoren zu tun. Bei reichlicher und guter Nahrungsaufnahme tritt Schwitzen im Gesicht auf (das fettglänzende Gesicht der Fresser in Literatur und Malerei). Durch Vagusreizstoffe, besonders Pilocarpin, wird die Schweißsecretion angeregt, durch Atropin wird sie gehemmt. Die Sympathicomimetica wie Adrenalin und Ergotoxin haben keinen Einfluß auf die Schweißsecretion.

Die Rolle der Kleidung für den Wärmeaustausch hängt von der Art der Austauschmechanismen ab. Die unter Kleidern stagnierende Luft ist ein guter Isolator und verringert den Wärmeverlust durch Konvektion, der normalerweise allerdings gering ist.

Die Wärmeabgabe durch Strahlung wird durch gewöhnliche leichte Bekleidung nicht beeinflußt, da sich durch die Dicke des Kleidungsstückes hindurch ein Wärmefluß einstellen kann, der der Wärmebildung proportional ist (95). Anders liegen die Verhältnisse bei sehr dicken Kleidern oder Isolieranzügen. Hier wird die Wärmeleitung durch den Stoff zur begrenzenden Größe und kann vor Wärmeverlust oder Übererwärmung schützen. Bei heißem Wetter kann die Kleidung durch Vergrößerung der Körperoberfläche zu vermehrter Wärmeaufnahme führen. Der Einfluß der Kleidung auf die Verdunstung hängt sehr von der Art der Kleider ab. Die Perspiratio insensibilis wird in den weitgehend wasserdampfgesättigten Luftschichten unter der Kleidung sicher eingeschränkt. Kommt es dagegen zum Schwitzen, so vergrößert die Kleidung die Verdunstungsfläche. Dieser Einfluß ist so erheblich, daß die Temperaturtoleranzgrenze in tropischer Hitze für den leicht mit saugfähiger Wäsche Bekleideten um mehrere Grade höher liegt als für den Unbekleideten.

Wärmebildung

Alle im Körper gebildete Wärme stammt ursprünglich aus chemischen Reaktionen. *Die Regulation der Körpertemperatur mit Hilfe der Wärmebildung wurde deshalb* früher als chemische bezeichnet und der physikalischen Regulation der Körpertemperatur durch Wärmeabgabe gegenübergestellt. Nur ein Teil der gebildeten Wärme stammt aber direkt aus chemischen Reaktionen, ein Teil ist der Endzustand anderer Energieformen, wie z. B. der mechanischen der Herz- und Kreislaufleistung. Besser als von chemischer und physikalischer Temperaturregelung spricht man deshalb von Regelung durch Wärmebildung oder Wärmeabgabe.

Bei *Nahrungsaufnahme* findet eine Steigerung der Wärmebildung statt. Diese Steigerung hängt von Art und Menge der zugeführten Nahrungsstoffe sowie vom Ernährungszustand der Versuchsperson ab. Die vermehrte Wärmebildung bei der Verdauung wurde von RUBNER als *spezifisch dynamische Wirkung* der Nahrungsstoffe (99) bezeichnet und von ihm bereits „als Verlust an Energie, als einfache, direkte Bildung von Wärme bei dem Prozeß der Umwandlung der Nährstoffe bis zu eigentlicher Zellernährung" (100) gedeutet. Die spezifisch dynamische Wirkung muß in Prozenten des Brennwertes des zugeführten Nahrungsstoffes angegeben werden. Die Angabe in Prozenten des vorausgehenden Stoffwechsels, in der Regel des Grundumsatzes, ist nicht physiologisch sinnvoll. Die größte spezifisch dynamische Wirkung kommt den Eiweißen zu, bei denen sie immer über 10%, gelegentlich bis zu 40% beträgt. Die gleiche Wirkung haben Aminosäuren, und man vermutet deshalb, daß mit der Desaminierung *zusammenhängende Vorgänge zur gesteigerten Wärmebildung führen*. Die spezifisch dynamische Wirkung der Kohlenhydrate ist geringer und beträgt etwa 10% des Brennwertes. Am niedersten ist die spezifisch dynamische Wirkung der Fette mit nur etwa 2—2,5%. Die mittlere spezifisch dynamische Wirkung einer durchschnittlichen Mahlzeit einer normal ernährten Person beträgt 5—6%. Bei Unterernährten kann sie geringer sein, vermutlich wegen der Neigung, die leeren Stickstoffdepots zu füllen, bei großen Mahlzeiten werden dagegen bei Normalen und Überernährten hohe Werte für die spezifisch dynamische Wirkung gefunden. Fortgesetzte Eiweißfütterung führt bei Tieren zu langanhaltender Stoffwechselsteigerung. RUBNER hat dies „sekundäre spezifisch dynamische Wirkung" genannt, GRAFE und GRAHAM haben den Begriff der Luxuskonsumption auf solche Versuche angewendet. Tatsächlich unterscheiden sich beide Begriffe nicht von der primären spezifisch dynamischen Wirkung.

und sind deshalb entbehrlich Der Hypothese Grafes (101) daß bei zu reichlicher Ernährung der Organismus sich durch Luxuskonsumption gegen Fettansatz schütze kann nicht zugestimmt werden wie bereits F G Benedict gezeigt hat (102) Auch die von anderer Seite postulierte Erniedrigung der spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrungsstoffe bei Fettsucht existiert nicht (DuBois) Die Organe der inneren Secretion haben keinen Einfluß auf die spezifisch dynamische Wirkung

Als Ort der spezifisch dynamischen Wirkung kommt das resorbierende Darmepithel nicht in Frage da neben der oralen auch die parenterale Zufuhr die typische calorigene Reaktion hervorruft Gegen eine Wärmebildung bei der Resorption spricht auch der Befund daß das phlorizindiabetische Tier bei oraler Zufuhr von Kohlenhydraten keine Zunahme des Stoffwechsels zeigt Für die Eiweiße ist es mit ziemlicher Sicherheit nachgewiesen daß der Ort der spezifisch-dynamischen Wirkung in der Leber zu suchen ist Das hepatektomierte Tier zeigt nämlich auf Zufuhr von Glycin oder Alanin keine Stoffwechselsteigerung (Mann und Mitarbeiter (103)) außerdem steigert Caseinernährung von Ratten den Sauerstoffverbrauch von Leberschnitten in vitro Für Fette und Kohlenhydrate besteht vermutlich kein spezieller Ort der spezifisch dynamischen Wirkung sie ist als Ausdruck des Stoffumlaufes im Gesamtorganismus anzusehen

Unter den Ursachen der *physiologischen Steigerungen des Stoffwechsels ist die* Arbeit genauer die *Muskelarbeit* die großenmäßig wichtigste Jede Bewegung führt zu einer Erhöhung der Verbrennungsvorgänge und das Calorimeter zeigt schon bei Heben des Armes eine vermehrte Wärmebildung an (DuBois) Der Wirkungsgrad des Muskels beträgt 20—30% bei der Muskelkontraktion können 20—25% der gesamten Energieausgabe als mechanische Arbeit geleistet werden unter günstigen Umständen sogar 30% Bei Krankheiten der Schilddrüse ist der Wirkungsgrad geringer bei gleicher Arbeitsleistung erzeugen Schilddrüsenkranke deshalb mehr Wärme als Gesunde Patienten mit hohem Grundumsatz aus extrathyreoiden Ursachen zeigen aber einen normalen Wirkungsgrad Bei Patienten mit Krankheiten des cardiopulmonalen Systems ist der Wirkungsgrad schlecht wegen der für den Sauerstofftransport notwendigen Mehrleistung von Atmung und Kreislauf (Tab 12)

Tabelle 12 *Energieverbrauch für Gehen bei verschiedenen Krankheiten* (nach Boothby und Sandiford (104))

$$\text{Calorien für Gehen} = \frac{[\text{Gesamtcal/Stunden}] - [\text{Cal/Stunden bei Bettruhe}]}{[\text{Kilometer/Stunden}] \quad [\text{Körpergewicht}]}$$

Diagnose	Abweichung des mittleren Grundumsatzes vom Soll %	Calorien pro Kilometer und Kilogramm Körpergewicht	Abweichung vom Normalen %
Normal	— 10	1 20	—
Diabetes mellitus	— 13	1 09	— 10
Myeloische Leukämie	+ 20	1 10	— 8
Lymphatische Leukämie	+ 65	1 19	— 1
Hypertonie	+ 4	1 43	+ 19
Myxödem	— 28	1 36	+ 13*
Carcinom der Schilddrüse	+ 43	2 31	+ 93
Thyreotoxikose	+ 59	2 24	+ 87

* *Im Gegensatz dazu siehe S 183*

pothermien gehen genau wie der Winterschlaf, mit einer Erhöhung des Serummagnesiums einher.

Die *Hormone* spielen bei der Temperaturregulierung keine Rolle. Bei langfristigen Abkühlungen wird allerdings vermehrt *Schilddrüsenhormon* ausgeschüttet, auch entsteht dabei im Tier mit intakter Hypophyse eine Schilddrüsenhyperplasie. Diese Reaktionen dürften jedoch ein Ausdruck des durch den erhöhten Gesamtstoffwechsel vergrößerten Hormonbedarfes sein. Der calorigene Effekt des *Adrenalins* ist vermutlich zu transitorisch, um zur Deckung eines größeren Wärmebedarfs wesentlich beizusteuern.

Fieber

Im vorigen Jahrhundert herrschte lange Streit darüber, ob das Fieber lediglich eine Störung der Wärmeabgabe bei gleichbleibender Wärmebildung darstellt oder ob zusätzlich zur Störung der Wärmeabgabe eine vermehrte Wärmebildung tritt. Um die Jahrhundertwende hatte man dann den erhöhten Stoffwechsel bei Fieber an Mensch und Tier eindeutig nachgewiesen (KREHL und MATTHES), aber den falschen Schluß gezogen, daß dieser erhöhte Stoffwechsel die Ursache des Fiebers sei. Erst die calorimetrisch gasanalytischen Arbeiten von DUBOIS haben eine endgültige Klärung der Frage gebracht. BARR und DUBOIS (108) zeigten nämlich, daß bei Beginn eines Malariaanfalles die Verbrennungsvorgänge (gasanalytisch gemessen) gesteigert sind, die Wärmeabgabe (calorimetrisch gemessen) dagegen noch normal ist. Die Wirkung dieses diskordanten Verhaltens ist der Temperaturanstieg. Wie DUBOIS und seine Mitarbeiter später fanden, ist dieser Mechanismus des Temperaturanstieges nicht für Malaria typisch, sondern vermutlich allgemein wirksam. Bei der Entfieberung werden die umgekehrten Verhältnisse gefunden, d. h. erhöhte Wärmeabgabe (calorimetrisch) bei normaler Wärmebildung (gasanalytisch). Während des Fiebers ist der Stoffwechsel erhöht, nach der van t'Hoffschen Regel, die besagt, daß chemische Reaktionen um so schneller verlaufen, je höher die Temperatur ist, kann das Verhalten des Stoffwechsels gar nicht anders sein. DUBOIS hat aus eigenen Experimenten und Angaben der Literatur für den Fieberstoffwechsel sogar den Temperaturkoeffizienten zu 2,3 berechnen können (109), bei einer theoretischen Steigerung um 10° würde der Stoffwechsel 2,3mal rascher als bei der Ausgangstemperatur laufen.

Während der Fieberanstieg durch eine Diskordanz der Regulierungen von Wärmebildung und Wärmeabgabe entsteht, erfolgt die Erhaltung der erhöhten Körpertemperatur weitgehend durch Einstellung der Wärmeabgabe auf das neue Temperaturniveau. Die Wärmebildung im Fieber ist nicht so hoch, daß der Körper die gebildete Wärme nicht eliminieren könnte, zur Erläuterung muß man sich nur verdeutlichen, daß die Mechanismen der Wärmeabgabe bei Muskelarbeit und der spezifisch dynamischen Wirkung einer eiweißreichen Mahlzeit weit größere Wärmemengen abgeben müssen. Der erhöhte Stoffwechsel im Fieber ist nicht Ursache, sondern Folge oder Ausdruck der erhöhten Reaktionstemperatur in den Geweben. Fieber ist also weniger eine Störung des Stoffwechsels als eine Störung der Wärmeregulierung. Der Reiz für den Temperaturanstieg ist weitgehend unbekannt. Von vielen wird er als zentrale Toxinwirkung bei Infektionskrankheiten, Eiweißabbauprozessen und ähnlichem angesehen. BEESON konnte aus Leucocyten einen pyrogenen Extrakt gewinnen (109a, 109b). Bestimmte Fieberarten, wie Salz- oder Durstfieber, können damit aber nicht erklärt werden. BARBOUR (110) nimmt deshalb an, daß die Wirkung fiebererregender Stoffe peripher ist und durch sie eine im weiteren pyrogene Hämo[illegible] stande kommt. Vermehrte Muskelaktivität kann dann die eigentliche

Ursache eines raschen Temperaturanstieges sein Der Schuttelfrost, d h das Muskelzittern bei raschem Temperaturanstieg, belegt dies Die erhohte Warmebildung wahrend eines konstanten Fiebers ist dagegen als eine Grundumsatzerhohung anzusehen

Fieber bewirkt Veränderungen im Stoffwechsel, besonders von Wasser, Salzen und Fiweißen aber schädliche Einflusse auf den Organismus konnen nicht nachgewiesen werden In seltenen Fallen z B bei der Impfmalaria, ist Fieber therapeutisch wichtig, meistens durfte es keine Rolle bei der Überwindung einer Krankheit spielen

In einem gewissen Gegensatz zum Stoffwechsel des Fiebers stehen die Vorgänge bei erniedrigtem Grundumsatz Unter bestimmten Bedingungen gelingt es, durch Eispackungen die Korpertemperatur des Menschen und anderer Warmbluter auf 25° bis 20° abzukuhlen ohne daß die dadurch stark eingeschrankten Lebensaußerungen (Atmung, Puls und Blutdruck, Grundumsatz) ganz erloschen Diese *kunstliche Hypothermie* wird wegen ihrer stoffwechselsenkenden Wirkung bei Erkrankungen und Eingriffen, bei denen eine Entlastung von Kreislauf und Atmung erzielt werden muß, angewendet (110a) Die Vorgänge entsprechen in mancher Beziehung denen des *Winterschlafes*, wieweit tatsachlich Parallelen zwischen einer kunstlichen Hypothermie und dem Winterschlaf bestehen kann noch nicht erortert werden Unter bestimmten Bedingungen konnen winterschlafende Tiere (Hamster) auch nach Abkuhlung unter 0° und teilweisem Einfrieren wieder zum Leben erwarmt werden (110b) Eine Besprechung der Probleme der naturlichen *Hibernetica* (110c) uberschreitet den Bereich eines Buches uber den menschlichen Stoffwechsel Die Bezeichnung „Hibernetica" fur gewisse Pharmaca (Chlorpromazin Cocktail lytique) ist irrefuhrend, da von ihnen weder eine signifikante Senkung des Sauerstoffverbrauches noch der Körpertemperatur zu erwarten ist

Krankheiten durch Kälte und Hitze

Der letzte Krieg mit Kampfen im arktischen Klima und in den Tropen gab Anlaß zu Forschung uber die Reaktionen auf Kalte und Hitze Die Reaktion auf *Kalte* zeigt Abbildung 10 Bei Aufenthalt in kalter Umwelt sinkt die Hauttemperatur sofort ab und nimmt an den Extremitaten rasch Werte an die der Umwelttemperatur sehr nahe

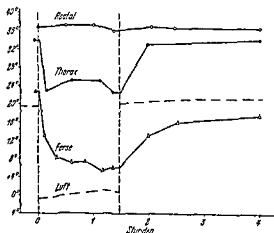


Abb 10 *Verhalten von Rectaltemperatur und Hauttemperatur* bei einer Versuchsperson, die sich zunachst zugedeckt in einem Zimmer, dann nackt im Freien und endlich leicht zugedeckt in einem Zimmer befand (nach einem Experiment von ADOLPH und MOLNAR (98))

kommen In dieser letzten Ruckzugsstellung der Regulierung der Warme*abgabe* wird die Hauttemperatur nahezu ausschließlich durch Wärmediffusion aus der Tiefe und nicht mehr durch die Durchblutung bestimmt (98) Erreicht die Abkuhlung die tiefliegenden Gewebe, sinkt also die Rectaltemperatur unter 36°, so wird der Aufenthalt in der Kalte unertraglich (nicht todlich oder gefahrlich) In diesen extremen Situationen tritt der isolierende Wert des Unterhautfettgewebes besonders deutlich in Erscheinung (BORDIER (111) hatte bereits 1898 gezeigt, daß Fettgewebe auf Grund seiner niederen Warmeleitfahigkeit einen doppelt so großen Warmegradienten wie Muskulatur aufrechtzuerhalten vermag) Die Wiedererwarmung kalter Haut erfolgt nur am Stamm mit der Geschwindigkeit der Abkuhlung, an den Extremitaten geht sie sehr langsam vor sich, und die Hauttemperatur kann dort stundenlang unter der der Umwelt bleiben

Wenn die Hauttemperatur, bei starkster Constriction der Gefaße, ihren tiefsten Punkt erreicht hat (in Abbildung 10 etwa nach 20 Minuten), ist das Gefalle zwischen Innen und Außentemperatur endgultig festgelegt und weitere Warmeeinsparungen durch die Regulation der Abgabe konnen nicht mehr erreicht werden Die Warme die unter solchen Bedingungen immer noch abgegeben wird, muß durch Neubildung standig ersetzt werden, die Temperaturregelung durch Warme*bildung* ubernimmt die Aufrechterhaltung der Korpertemperatur Die vermehrt gebildete Warme entsteht ausschließlich durch rasch aufeinanderfolgende Muskelkontraktionen, das Frosteln Die dadurch geleistete Arbeit ist sehr groß, Falle, in denen die Bildung von mehr als 200 Cal pro m² Korperoberflache und Stunde beobachtet wurde, sind beschrieben Diese Warmebildung entspricht einer Arbeit die bei ununterbrochener Leistung nach drei bis vier Stunden zur Erschopfung fuhrt In der Regel begrenzt diese Erschopfung auch die Fahigkeit mit wachem Sinn Kalte zu ertragen Wenn die Muskulatur ihrer Aufgabe Warme zu erzeugen nicht mehr nachzukommen vermag, beginnt die Abkuhlung mit ihren klinischen Folgen (98)

Der Puls des frierenden Menschen ist beschleunigt, im Sitzen wesentlich starker als im Liegen Der Blutdruck ist normal oder leicht erhoht Das Blut ist etwas eingedickt (Anstieg von Hamoglobin, Hamatokrit und Eiweiß um 10—15% des Ausgangswertes) wohl infolge der Gefaßverengung Die Bluteindickung belastet die extravasalen extracellulären Raume und fuhrt zu einer Kaltediurese mit relativ hohem spezifischem Gewicht (uber 1009) entsprechend der Tatsache, daß die Elektrolytlosung des Plasmas abgegeben wird Die Kaltediurese ist beim liegenden Menschen

[illegible] atlich Knochelodeme fest

, so entsteht Schmerz, der

eine Hyperasthesie bleibt

jedoch bestehen

Das *Versagen* der Temperaturregelung in der Kalte kundigt sich auf verschiedene Weise an Schwitzen der Handflachen und Achseln ist ein unsicheres Zeichen, Ermudung, die der schweren Arbeit des Muskelzitterns folgt, wird oft nicht mehr wahrgenommen Am zuverlassigsten fur den Beobachter ist das psychische Verhalten Personen, die auskuhlen, werden abgestumpft und unfahig sich zu konzentrieren, ihre Auskunfte werden verwirrt und unklar, und bei extremer Abkuhlung beobachtet man zeitliche und ortliche Desorientiertheit, nach der Wiedererwarmung eine die Zeit der Desorientiertheit betreffende Amnesie Das psychische Verhalten begrundet auch den Circulus vitiosus, der das Erfrieren einleitet Die mit der Auskuhlung verbundene Somnolenz fuhrt zu verminderter muskularer Warmebildung, weiterer Ab

kühlung und endlich zum Tode. Im Gegensatz zum Hitzschlag erfolgt kein plötzliches Zusammenbrechen der Abwehrmechanismen, sondern eine langsame Einstellung auf immer niederere Stoffwechsel- und Lebensniveaus. Schließlich erlöschen die Funktionen unter dem Bild des Blutdruckabfalles mit absoluter Arrhythmie (93a). Die *Therapie* richtet sich nach der Ursache der Unterkühlung. Akute Fälle, wie sie vor allem bei Aufenthalt in kaltem Wasser (Unfall- und Kriegsverhältnisse) vorkommen, müssen mit einem heißen Bad behandelt werden. Erwärmung mit Warmluft, auch durch Lichtbogen, dauert, da es hier häufig auf Minuten ankommt, viel zu lang. Völlig sinnlos ist die kalte oder warme Abreibung. Das Schicksal des Patienten entscheidet sich schnell. Während der Erholungsphase können hohe Temperaturen und Verwirrungszustände auftreten. Über die Therapie lang bestehender Unterkühlung ist wenig bekannt. Vermutlich hat sich der überlebende Körper hier an die neue Höhe des Stoffwechsels gewöhnt, die Wiedererwärmung sollte dann tunlichst langsam erfolgen. Experimentelle Unterlagen gerade zu dieser Frage fehlen, dürften jedoch durch das wachsende Interesse am Winterschlaf in absehbarer Zeit beigetragen werden. Eine physiologische *Gewöhnung* an Kälte tritt nur in geringem Umfange und zwar durch Veränderung der Wärmeverteilung ein. Eine psychische Gewöhnung an Kälte ist nicht die Regel. Ebensowenig scheint bei wiederholtem Aufenthalt im Kalten eine Abhärtung gegen Erkältungskrankheiten oder eine besondere Bereitschaft zu ihnen aufzutreten.

Örtliche klinische Folgen der Kälte sind Erfrierungen (Frostbeulen) sowie ein Syndrom, das durch starke Auskühlung einer oder mehrerer Extremitäten entsteht (immersion foot). Die *Frostbeule* ist eine Gewebeschädigung mit wochenlang anhaltender Analgesie der betroffenen Hautpartien, Thrombosen und den Folgen dieser Thrombosen (ischämische Nekrosen, Gangrän, Abscesse). Starke Abkühlung einer Extremität ruft, auch wenn sie nicht zur örtlichen Erfrierung führt, ein physiopathologisch gut definierbares Syndrom hervor, das in seiner reinen Form vor allem nach längerem Aufenthalt in der kalten See vorkommt, weswegen in der angelsächsischen Literatur der Name immersion foot gewählt wurde. Die Folgen des *immersion foot* sind ein schweres Ödem mit Hautanästhesie sowie Störungen der neuromuskulären Funktion, vor allem Gangstörungen. Veränderungen an den Gefäßen treten dagegen zurück. Im weiteren Verlauf kommen Degeneration von Nerven und Muskeln vor, eine interstitielle Fibrose schließt sich an. MONTGOMERY (112) betrachtet den Immersion foot als eine ausgedehnte Entzündung ohne thrombotische Ischämie, während er die Frostbeule als eine Kombination der Wirkung des Einfrierens mit den Folgen einer kurz nach dem Auftauen einsetzenden Thrombose ansieht. Bei den meisten Erfrierungsschäden handelt es sich um eine Kombination des Immersion foot mit örtlichem Trauma, Infektionen der Haut und Frostbeulen. Hierfür lautet die angelsächsische Bezeichnung *trench foot*, während im Deutschen das allgemeinere Wort *Erfrierung* angewandt wird. Das klinische Bild ist vielgestaltig. Die Wiedererwärmung kann zu Hyperämie, die wochenlang anhalten kann, zu purpuraartigen subcutanen Blutaustritten und zu Gangrän führen. Schock, starke Schmerzen, Abscesse, Phlegmonen, Thrombosen und Ankylosen kommen als Komplikationen vor. Hämaturie und Albuminurie mit tubulärer Schädigung durch Hämoglobinzylinder werden gelegentlich beobachtet. Die *Therapie* ist konservativ: Ruhigstellung, Hochlagerung und peinliche Asepsis. Sofortige ausreichende Heparinisierung und fortgesetzte antithrombotische Behandlung sind, außer in Fällen von reinem immersion foot, indiziert. Bei Bedarf muß eine ausgiebige antibiotische Behandlung rechtzeitig eingeleitet werden. Abreibungen, Massage und Lichtbogen sind dagegen wegen der Gefahr für das ge-

schädigte Gewebe nicht angezeigt. Die Prognose ist im allgemeinen gut, wenn auch langjährige Empfindlichkeit gegen Hitze und Kälte zurückbleibt. Bestehende Dauerschmerzen sind meist durch röntgenologisch nachweisbare Osteoporose zu erklären.

Bei *Erhöhung* der *Umwelttemperatur* über den Behaglichkeitsbereich hinaus trägt die Wärmeabgabe allein die ganze Last der Regelung der Körpertemperatur. Eine adaptive Senkung der Wärmebildung findet nicht statt, ja, bei höheren Temperaturen, steigt der Grundumsatz wieder und die Wärmeabgabe wird noch stärker beansprucht. Solange die Umwelttemperatur unterhalb der Hauttemperatur liegt, erfolgt sowohl sensibler als auch insensibler Wärmeverlust; steigt die Umwelttemperatur über die der Haut, so muß die Verdunstung die ganze Wärmeabgabe besorgen. Die krankhaften Veränderungen im Gefolge hoher Temperaturen sind deshalb entweder auf das Schwitzen oder sein Versagen zurückzuführen. In der Regel wirken in solchen Umständen hohe eigene Wärmebildung durch Arbeit und hohe Umwelttemperaturen, meist bei hoher Luftfeuchtigkeit, zusammen. Drei klinische Bilder können deutlich unterschieden werden, Hitzekrämpfe, Erschöpfung und Hitzschlag (TALBOTT und Mitarbeiter (113)).

Die schmerzhaften *Hitzekrämpfe* (eine „Berufskrankheit" der Heizer und Bergleute) befallen die Muskeln der Extremitäten und gelegentlich die der Bauchwand; die Ursache sind Störungen des Elektrolythaushaltes, infolge des Kochsalzverlustes im Schweiß. Bei schwerer körperlicher Arbeit kann die Schweißsecretion auch in längeren Versuchen pro Stunde bis 850 g betragen. Wird der dadurch hervorgerufene Kochsalzverlust nicht durch Zufuhr kochsalzhaltiger Flüssigkeiten ausgeglichen, so kann, obwohl der Chloridgehalt des Schweißes niedrig ist (zwischen 60 und 5 mval/l), der Kochsalzverlust beträchtlich werden (113a). Das Syndrom ist demgemäß durch eine niedere Konzentration von Natrium und Chlorid im Plasma gekennzeichnet. Die Therapie besteht, neben der unbedingt nötigen Bettruhe, in der Zufuhr von Salz (114), wenn nötig parenteral, bis die äußerst schmerzhaften Krämpfe aufhören; oft genügen 1500 cm³ physiologische Kochsalzlösung. Sedativa und Morphium sind meist ohne Wirkung. Die prophylaktische Verwendung einer 0,2% Salzlösung zur Durststillung verhindert die Krämpfe.

Die Vorboten des *Hitzekollapses* sind Schwäche, Nausea, Schwindel, Kopfschmerz. Der Beginn des Kollapses ist plötzlich. Der Blutdruck ist nieder, der Puls rasch, die Haut kalt und feucht. Ein Versagen der Temperaturregulation liegt nicht vor, denn Körperinnentemperatur und Hauttemperatur sind normal und die Schweißsecretion ist nicht gestört. Die Therapie besteht in Ruhe und oraler Flüssigkeitszufuhr. Infusionen dürften nur selten nötig werden.

Das Verhalten der rectalen Temperatur gestattet die Differentialdiagnose des *Hitzschlages* (*Hitzepyrexie* nach TALBOTT), bei welchem die Körperinnentemperatur stark erhöht (bis 43°) und die Haut heiß und trocken ist. Ein Versiegen der Schweißsecretion ist vermutlich die Ursache der Störung (115), die vor allem bei alten Leuten vorkommt. Erste Zeichen, neben der Temperaturerhöhung und der trockenen Haut, sind Kopfschmerzen, Schwindel, Leibschmerzen. Wenn Coma, Krämpfe, Petechien, Kollapszustände oder Temperaturen über 41° auftreten, wird die Prognose schlecht. Vor allem die Kollapszustände können jederzeit lebensbedrohend werden. Spätfolgen in Form von Ikterus, Nephrose, Bronchopneumonien, elektroencephalographischen Veränderungen, psychischen Störungen werden beobachtet, anatomisch findet man Blutungen in Hirn, Lunge, Endocard und Darm. Die Therapie des Hitzschlages ist *dringend* und muß in allererster Linie die Körpertemperatur zu normalisieren ver-

suchen Dies geschieht am zweckmaßigsten durch ein eiskaltes Bad bis die Korpertemperatur auf 38° gesunken ist Abkuhlung durch Lagerung im Schatten ist unzureichend und mindert die Überlebenschance wesentlich Die Korpertemperatur muß dann noch einige Stunden kontrolliert und notfalls durch entsprechende Bäder reguliert werden bis sie sich von selbst auf normaler Hohe halten kann Medikamente mussen mit Vorsicht gegeben werden da durch die hohe Korpertemperatur moglicherweise Zellschäden eingetreten sind Sedativa sind außer bei Krämpfen contraindiziert Infusionen falls sie uberhaupt notig werden sind nur unter dauernder Kontrolle des Venendruckes und der Konzentrationen von Natrium Kalium und Chlorid im Serum zulässig (116) Eine gunstige Wirkung von Sauerstoffzufuhr ist vorstellbar Um klinisch latente Schäden aufzudecken ist eine sorgfältige Nachbeobachtung notwendig Die Fahigkeit zum Schwitzen kommt haufig erst nach Tagen zuruck Hitze muß deswegen gemieden werden

Die *Prophylaxe* der Hitzeschäden besteht in Meidung der Exposition Nur kurz dauerndes tägliches Training (30 Minuten) bei hohen Umwelttemperaturen fuhrt in einer Woche zur Anpassung an Hitze Verändertes Blutvolumen vermehrte Fahigkeit zu schwitzen verbesserte Reaktionen des Kreislaufes Neben dem Aufenthalt in heißer Umwelt verbessern auch korperliches Training und guter Ernährungszustand die Hitzeadaptation Der leicht bekleidete Mensch ertragt hohe Temperaturen leichter als der nackte Mangelnder Schlaf schlechte Gesundheit oder Alkoholgenuß (115) disponieren zu Hitzekrankheiten Patienten welche nicht schwitzen konnen sind besonders gefahrdet Bei der *congenitalen Dysplasie des Ectoderms* fehlen die Schweißdrusen Daneben gibt es eine *erworbene Anhidrosis* die nach langen fieberhaften Krankheiten (Typhus) vorkommt Auch eine psychogene Unfähigkeit zu schwitzen scheint es zu geben Die Erschopfungszustande der Schweißdrusen besonders der am Stamm gelegenen wurden bereits erwähnt

Bemerkungen uber Ernahrung

Die spezielle Diatetik der verschiedenen Storungen des Stoffwechsels wird in den entsprechenden Kapiteln abgehandelt An dieser Stelle soll lediglich eine allgemeine Diätetik besprochen werden (115a) Die Anpassungsfähigkeit des Gesunden an alle moglichen Kostformen ist betrachtlich und die Erforschung einer gunstigsten Kostform damit beinahe unmoglich wenn auch bereits erfolgversprechende Ansätze fur eine biochemische Beurteilung des Ernahrungszustandes bestehen (115b) Deshalb mussen Anpreisungen besonderer Diäten soweit sie die grundlegenden Regeln der Calorienzufuhr und Resorption beachten kaum mit fundiertem Widerspruch rechnen Will man die Empirie der die Kost frei wahlenden Menschheit als Maß nehmen so besteht soweit dies finanziell moglich ist eine Neigung zu eiweißreicher Kost Wenn 13—15% der Gesamtcalorien als Eiweiß vorwiegend tierischer Herkunft gegeben werden ist das Eiweißminimum reichlich gedeckt Manche Volker essen allerdings ohne offensichtlichen Schaden erheblich mehr Eiweiß Weiterhin enthalt eine ausgewogene Kost 15—20% Fettcalorien der Rest wird durch Kohlenhydrate gedeckt Sehr fettreiche Kost hat im Tierversuch einen ungunstigen Einfluß auf die Lebenserwartung (115c) und auch beim Menschen fuhrt sie moglicherweise zu schadlichen Wirkungen vor allem bei gewissen Grundkrankheiten wie Diabetes (S 327) oder Gefaßschaden (S 676) Über den Calorien und Eiweißbedarf hinaus besteht auch fur andere Substanzen vor allem Vitamine und Salze ein täglicher Mindestbedarf Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 13 zusammengestellt die Bedurfnisse bei besonderen physiologischen Zuständen z B der Schwangerschaft sowie bei Stoffwech

selstorungen, mogen den einschlagigen Kapiteln entnommen werden Fur die Berechnung des *Calorienbedarfes einer* Person sind vielfach Angaben gebrauchlich, die fur eine bestimmte Arbeit eine bestimmte feste Zahl Calorien festlegen Dieses Vorgehen laßt Korpergroße und Gewicht unberucksichtigt *Richtiger sind Angaben* wie in Tabelle 14, die den Energieumsatz bei einzelnen Tatigkeiten in Beziehung zum Grundumsatz setzen Soll aus dem Energieumsatz die notwendige Ernahrung berechnet werden so mussen weitere 10% fur die mittlere spezifisch-dynamische Wirkung zugerechnet werden Der tagliche Calorienbedarf beispielsweise eines Buchdruckers ware demnach etwa

(Grundumsatz pro Tag) 1,8 1,1

Tabelle 13 Der Tagesbedarf an essentiellen Nahrungsstoffen

Die angegebenen Werte sind Durchschnittswerte und entsprechen normaler Lebensfuhrung Der Bedarf von Kindern hangt vom Lebensalter ab und muß entsprechend abgeschatzt werden

	Erwachsene	Kinder 12 Jahre	Sauglinge 12 Monate	Bemerkungen
Vitamine				
Vitamin A	5000 I E	4500 I E	1500 I E	
Vitamin B				
Thiamin	1 8 mg	1 2 mg	0 4 mg	
Riboflavin	2 7 mg	1 8 mg	0 6 mg	
Nicotinsaure	18 0 mg	12 0 mg	4 0 mg	
Pantothensaure	5—10 mg	5—10 mg		Die Hohe des Bedarfes an Pantothensaure und Vitamin B_6 ist nicht gesichert Dieser Bedarf wird in der Regel durch die Darmflora gedeckt
Pyridoxin	4 0 mg			
B_{12}	0 5—1 γ			
Folsaure	0 1—0 2 mg			
Vitamin C	75 mg	75 mg	30 mg	
Vitamin D	400—800 I E	400—800 I E	400—800 I E	
Vitamin E	10 mg			Menschlicher Bedarf an Vitamin E ist nicht nachgewiesen Der Bedarf an Biotin und Vitamin K wird in der Regel durch die Darmflora gedeckt
Biotin	0 01—0 05 mg			
Vitamin K	2 mg			
Aminosauren				
L Isoleucin	0 7 g			
L Leucin	1 1 g			
L-Lysin	0 8 g			
L Methionin	1 1 g			
L-Phenylalanin	1 1 g			
L-Threonin	0 5 g			
L-Tryptophan	0 35 g			
L-Valin	0 8 g			
Minerale				
Jod	10—100 γ			
Eisen	1 2—2 2 mg	2 2 mg	1 2 mg	Zur Deckung des Eisenbedarfes muß wegen der schlechten Resorption etwa die zehnfache Menge zugefuhrt werden
Calcium	0 8 g	1 0 g	1 0 g	

Tabelle 14 *Calorienbedarf* verschiedener Tätigkeiten*
(Aus Angaben der Literatur zusammengestellt)

Tatigkeit	[illegible] (G U) oder pro Stunde und kg Korpergewicht)	[illegible] den = Tagesgrundumsatz (T G U)
	Gesamtumsatz	
Schlaf	0 9 G U	
Sitzen Lesen	1 3 G U	
Flicken	1 4 G U	
Stricken	1 5 G U	
Schneidern	1 8 G U	
Maschinenschreiben, Bugeln Abspulen	1 9 G U	
Hausfrau Buroarbeit		1 7 T G U
Patient auf		1 4 T G U
Patient bettlägerig		1 2 T G U
	Cal pro kg Korper gewicht und Stunde	
Leichte Handwerke (Schneider Buchbinder Schuhmacher)	2 5	1 4 $\frac{16}{24}$ T G U + 8 70 2 5 ≈ 0 9 T G U + 1400 Cal
Mittelschwere Handwerke (Schlosser Schreiner Maurer Maler)	3 5	0 9 T G U + 2000 Cal
Schwerarbeit (Bauer Holzknecht Steinhauer Bergmann)	4 5—7	0 9 T G U + 2500—4000 Cal
Stehen	1 5	
Gehen (4 km/Std)	3 0	
Gehen (6 km/Std)	4 3	
Gehen (treppab)	5 2	
Gehen (treppauf)	16 0	
Laufen (8 5 km/Std)	8 0	

* Es sei ausdrücklich betont daß die individuellen Schwankungen sehr groß sind

Fur den mittleren *Calorienbedarf* einer *Bevolkerung* hat die Food and Agriculture Organization der UN (117) Richtlinien gegeben Danach braucht ein 25 Jahre alter, 75 kg schwerer Mann, der in der gemäßigten Zone lebt (mittlere Jahrestemperatur 10° *also etwa in Munchen oder London)* und einer mittelschweren Tätigkeit nachgeht, im Jahresdurchschnitt pro Tag 3550 Cal berechnet aus folgender Formel

Mittlerer Tagesbedarf fur Männer von 25 Jahren (Cal) = 152 (Gewicht [kg]) $^{0\,73}$

Mittlerer Tagesbedarf fur Frauen von 25 Jahren (Cal) = 123 4 (Gewicht [kg]) $^{0\,73}$

Von hier aus werden als Korrekturen eingefuhrt 7 5% Abnahme fur je 10 Jahre Alterszunahme, 5% Zunahme fur je 10° Abnahme der mittleren Jahrestemperatur In den letzten drei Monaten einer Gravidität werden taglich 450 Cal wahrend der Stillzeit 1000 Cal zugezählt Der Tagesbedarf fur Kinder ist besonders schwer abzuschätzen Anhaltswerte sind, ebenfalls aus dem UN Bericht, der Tabelle 15 zu entnehmen

Tabelle 15 *Mittlerer Tagescalorienbedarf des Wachstumsalters* (nach (117))

Unter 12 Monaten	110 Cal/kg
1—3 Jahre	1200 Cal
4—6 Jahre	1600 Cal
7—9 Jahre	2000 Cal
10—12 Jahre	2500 Cal
13—15 Jahre Mädchen	2600 Cal
Buben	3200 Cal
16—19 Jahre Mädchen	2400 Cal*
Burschen	3800 Cal*

* Die Bedarfszahlen der letzten Altersgruppe gelten für ein Körpergewicht von 65 kg

Über eine allgemeine Diätetik des Wachstums ist wenig bekannt Wenn der Mindestbedarf an essentiellen Nahrungsbestandteilen gedeckt ist, kommt auch der wachsende Körper wahrscheinlich mit jeder verdaulichen Nahrung aus

In den ersten Lebensjahren sollten Vitamine bei jeder Ernährungsart zugeführt werden, am zweckmäßigsten in Form eines modernen wohlschmeckenden Präparates, das alle *notwendigen* Vitamine einschließlich D gleichzeitig enthält Bei Säuglingen scheint die Verhinderung von Infektionen, auch subklinischer Art, von Bedeutung

gegen 18 g/Tag) und wogen am Ende der Untersuchung mehr (118) Entsprechende Beobachtungen werden auch in der Viehzucht gemacht Unter Aureomycinbehandlung können Kümmerer ihre vorher besser wachsenden Geschwister überflügeln, und aus diesem Grunde werden in den USA kleine Dosen Aureomycin dem Viehfutter zugesetzt wodurch Wachstum und Mast angeblich gefördert werden Der Wirkungsmechanismus dieser kleinen Dosen, die anscheinend die normale Darmflora intakt lassen, pathologische Keime aber ausrotten, liegt weniger in einer Verbesserung der Auswertung der Ernährung als in einer Appetitsteigerung durch Verhinderung von Infektionen Jedenfalls zeigen steril aufgezogene Hühner auch ohne antibiotische Therapie ein maximales Wachstum, und auch bei der ersten Generation von Hühnern in völlig neuen Ställen besteht dieses optimale, durch Aureomycin nicht zu steigernde Wachstum (119)

Der *Fieberstoffwechsel* führt immer zu vermehrtem Eiweißabbau und erhöhtem Eiweißbedarf Meist ist der Eiweißabbau dabei dem Gesamtstoffwechsel proportional Bei hohem Fieber tritt jedoch ein sehr starker Eiweißabbau ein, der selbst durch calorienreiche Nahrung und hohe Stickstoffzufuhr nicht kompensiert werden kann Strenge *Bettruhe* führt auch bei völlig Gesunden, wie SHORR (120) gezeigt hat, zu vermehrtem Eiweißabbau mit vermehrter Ausscheidung von Schwefel, Kalium, Calcium und Phosphat vermutlich infolge einer Inaktivitätshypoplasie von Knochen und Muskulatur Die Stickstoffmehrausscheidung beträgt im Mittel wöchentlich 10 g N, das sind 65 g Eiweiß oder 300—350 g Fleischnahrung

dy

set

besondere Bedeutung zu Die Zufuhr einer ausreichenden Calorienzahl ist oft ein schwieriges Problem bei der Pflege *Fiebernder*, eiskalte Speisen werden in der Regel

Tabelle 16 *Nahrungsmitteltabelle* (Gehalt pro 100 g)

	Eiweiß (g)	Fett (g)	Kohlenhydrate (g)	Calorien
Fleisch				
Gans Ente	16 0	28 6—31 5	0	321—3[illegible]9
Hühnchen	21 6	2 7	0	111
Hase Reh	20 0—21 0	5 0—6 0	0	129—13[illegible]
Rind Kalb Hammel mager	15 5—32 2	9 0—13 0	0	159—[illegible]30
mittelfett	11 0—19 5	11 3—31 0	0	230—3[illegible]1
Schwein mittelfett	16 4	25 0	0	291
Schinken mittelfett roh	15 2	31 0	0	3[illegible]0
Speck fett	3 9	85 0	0	781
Wurstwaren				
Salami	23 9	36 8	0	4[illegible]7
Leberwurst	16 7	20 6	0	260
Frankfurter	15 2	1[illegible] 1	0	201
Würste aus Rindfleisch	16 0	28 0	0	316
aus Schweinefleisch	10 8	44 8	0	4[illegible]6
Fisch				
Aal geräuchert	18 6	27 8	0	325
Hering frisch	19 0	6 7	0	136
Kabeljau frisch	16 5	0 [illegible]	0	70
Schellfisch	16 8	0 3	0	74
Ölsardinen	21 1	27 0	0	331
Austern	6 0	1 2	0	50
Hummer Krabben Krebse	16 2	1 9	0	86
Fett				
Butter	0 6	81 0	0	716
Margarine Backöle Backfette und Schweineschmalz	0	100 0	0	88[illegible]
Eier				
Vollei roh	12 8	11 5	0 7	158
Eidotter roh	16 3	31 9	0 7	355
Eiweiß roh	10 8	0	1 0	47
Milch und Milchprodukte				
Kuhmilch	3 39	3 97	4 9[illegible]	69
Buttermilch	3 5	0 5	4 8	36
Rahm dick (35%)	2 3	35 0	3 0	336
Rahm dünn (20%)	2 5	20 0	4 0	[illegible]06
Ziegenmilch	3 76	4 07	4 6[illegible]	71
Camembert	19 7	25 2	0	306
Emmentaler	28 6	31 3	2	40[illegible]
Limburger	[illegible]3 5	32 [illegible]	1	390
Roquefort	21 7	33 2	1	390
Nährmittel				
Roggenbrot dunkel	6 4	3 [illegible]	51 7	263
Weißbrot	8 5	2 0	5[illegible] 0	[illegible]60
Zwieback	9 8	9 9	73 5	422
Teigwaren	13 0	1 4	73 9	360
Reis poliert	7 6	0 3	79 [illegible]	351
Zucker raffiniert	0	0	100 0	387
Bienenhonig	0 3	0	[illegible]9 5	319
Milchschokolade	6 0	33 5	5[illegible]	5[illegible]2

(Fortsetzung S 56)

	Eiweiß (g)	Fett (g)	Kohlenhydrate (g)	Calorien
Gemüse				
Kartoffeln	2,0	0,1	19,1	85
Möhren, Rüben, Kohlrabi	1,1—2,1	0,2	6,2—9,1	29—40
Kohl (inkl. Blumenkohl)	1,6—2,4	0,1—0,2	4,9—5,7	25—31
Spinat	2,2	0,3	3,9	22
Salat	1,0	0,3	4,0	23
Erbsen, Linsen, Bohnen, trocken	22,5—25,7	1—1,5	59,2	270—320
Obst				
Weintrauben	0,8	0,4	16,7	74
alles andere frische Obst	0,5—1,4	0,2—0,6	8,1—16	39—66
Datteln, Feigen	2,2	0,6	75	314
Nüsse (Kerne)	3,4—6,7	1,9—[illegible]1	33	213—380
Alkoholische Getränke	Alkohol (%)			
Bier	3,[illegible]—4,4	0	4,0	50
Rum	4[illegible]	0	0	312
Wein	7,5	0	0,1	53
Portwein	15,0	0	14,0	163
Branntwein	40,0	0	0	250

gern genommen und verdienen deshalb vor allem auch in Form großer Mengen des calorienreichen Speiseeises besondere Berücksichtigung. Neben dem calorischen Wert, dem Nährwert einer Nahrung sind ihr Geschmacks- und Sättigungswert zu berücksichtigen. Sie können in vielfältiger Weise in die Diätetik eingeführt werden: aufnahmefordernd wie aufnahmemindernd. Nahrungsmittel mit niedrigem Sättigungswert und hohem Caloriengehalt sind besonders bei appetitlosen Personen angezeigt, *solche mit niedrigem Nährwert und hohem Sättigungsvermögen bei Vielessern.*

Die *Wertigkeit* der einzelnen Nahrungsstoffe für Wärmebildung, Arbeit oder Wachstum ist nicht gleich. Bei Muskelarbeit beispielsweise liefern 100 Kohlenhydratcalorien die gleiche Arbeitsleistung wie 112 Fettcalorien. Für die Aufrechterhaltung des Körpergewichtes sind Fette und Kohlenhydrate gleichwertig, Eiweiß dagegen besitzt geringeren Wert. Alkohol kann überhaupt nur Wärme sparen. Gelegentlich spielt auch die Geschwindigkeit, mit der die Nahrungsstoffe in den Stoffwechsel eingeschleust werden, eine Rolle. Während eines Hochleistungssportes kommt deswegen nur eine Kohlenhydratzufuhr in Frage.

Der gesunde Körper ist in der Regel weise genug, das zu wählen, was er braucht. Der Arzt sollte deshalb die *Diätetik* des gesunden *Individuums* nicht stören, höchstens ergänzen. Dies gilt auch für die Menge des Getränkes. Lediglich Menschen, die wegen ihrer gehetzten, überarbeiteten Lebensführung nicht zu einer vollständigen Mahlzeit kommen, müssen durch ihren Arzt dazu angehalten werden. Die besondere Gefahr der Schnellmahlzeiten besteht darin, daß sie häufig nur den Calorienbedarf decken, nicht aber den an Vitaminen und Mineralen. Muß gelegentlich die Einhaltung einer Diät gefordert werden, bleibt die eigene Kostwahl des Patienten immer noch der Leitfaden des Arztes, der aus ihr lediglich das anamnestisch oder klinisch als unverträglich Erkannte ausmerzt. Diätvorschriften müssen einfach und klar sein und im Rahmen der finanziellen und küchentechnischen Möglichkeiten bleiben. Außerdem müssen sie tatsächlich in die Hand der Köchin gelangen und nicht zuletzt müssen sie befolgt werden.

Fettsucht

Definition und Bestimmung

Als *Fettsucht* bezeichnet man eine über das Normale hinausgehende *Ansammlung* von *Körperfett*, durch welche eine *Erhöhung* des *Körpergewichtes* über den idealen Wert hervorgerufen wird.

Nachdem sowohl Fettsucht als auch extreme Magersucht die Lebensaussicht eines Menschen verringern, konnte man als *Idealgewicht* dasjenige definieren, bei dem die längste Lebensaussicht besteht (S. 73). Lebensfreude oder die Seltenheit von Krankheiten waren andere, nicht notwendigerweise zu übereinstimmenden Ergebnissen führende Ausgangspunkte. Auch das Klima stellt gewisse Ansprüche an die Dicke des Fettpolsters und kann damit die Höhe des Idealgewichtes beeinflussen. Daneben besteht für den Einzelfall noch das Problem der Bestimmung des *Soll-Gewichtes* aus einfachen anthropometrischen Messungen. Bevölkerungsstatistiken geben nur Mittelwerte an, die meistens zu hoch sind und lassen außerdem häufig den wichtigen Faktor der Statur unberücksichtigt. Aus diesem Grunde liegen zuverlässige Idealgewichtstabellen nicht vor und man kann bei der Beurteilung des Körpergewichtes ebensogut von verschiedenen Formeln ausgehen. Besonders einfach ist die Formel von BROCA:

$$(\text{Sollgewicht in kg}) = (\text{Körperlänge in cm}) - 100$$

die je nach der Statur gute bis zu hohe Werte gibt. Zuverlässiger ist die Formel von BORNHARDT:

$$(\text{Sollgewicht in kg}) = \frac{(\text{Körperlänge in cm}) \cdot (\text{Mittlerer Brustumfang in cm})}{240}$$

da sie in Form des Brustumfanges wenigstens die Breite des Körpers berücksichtigt. Dem Alter darf nach Beendigung des Wachstums kein Einfluß auf das Soll-Gewicht eingeräumt werden. Dagegen muß der Grad körperlicher Tätigkeit berücksichtigt werden (S. 60): das Mehrgewicht der größeren Muskelmasse von Arbeitern und Sportlern kann mehrere Kilogramm betragen.

Nach Feststellung eines Übergewichtes muß seine Ursache aufgeklärt werden. Die *Differentialdiagnose* der Fettleibigkeit gegen die Wasserretention Herz- und Nierenkranker ist meist einfach. Wenn Wasserretention und Fettsucht nebeneinander vorkommen, wie bei der Herzinsuffizienz Fetter oder auch bei Myxödem, kann die Abschätzung der relativen Größen Schwierigkeiten bereiten. Eine zuverlässige Beurteilung ist in solchen Fällen nur durch sorgfältige Messungen oder ex juvantibus möglich.

Die *Dicke* einer *Hautfalte* entspricht bei relativ konstanter Cutisdicke der Dicke des subcutanen Fettgewebes, welches bereits beim Normalen die Hälfte des gesamten Körperfettes ausmacht. Die Messung der Dicke einer Hautfalte gibt deshalb einen guten Anhalt für die Beurteilung der Fettmassen des Körpers und damit eine Kontrolle für den Vergleich zwischen Ist-Gewicht und Soll-Gewicht. Solche Messungen gehen auf OEDER (121) und LAUTER (122) zurück; in jüngerer Zeit wurden sie vor allem von KEYS (123) wieder in den Blickpunkt des Interesses gerückt. Nach diesem Autor mißt man die Hautfaltendicke am besten in der Mitte des Oberarmes posterior, am Rumpf in der mittleren Axillarlinie oberhalb der Crista iliaca und am Rücken unter

halb des Schulterblattes (Tab 17) Der Unterschied zwischen Doppelbestimmungen durch verschiedene Untersucher ist gering und betragt weniger als 10% Eine rontgenologische Methode zur Messung der Hautdicke hat NYLIN (125) beschrieben Neben der Beurteilung der „Fettleibigkeit“ bei „Übergewicht“ kommt der Messung der

Tabelle 17 *Mittlere Hautfaltendicke* von 83 Personen nach NEWMAN und WHITE (124) Die Hautfaltendicke ist die doppelte Hautdicke

Hautfalte	Dicke (mm)	Streuung
Arm	12 5	5,0
Brust	14 5	6,9
Bauch	18 6	7,9

Hautdicke eine besondere Bedeutung fur die Beurteilung der Fettverteilungsstorungen zu So konnte EDWARDS (126) an einer Reihe von Patienten mit Lipodystrophie und diffusen symmetrischen Lipomatosen zeigen, daß Abmagerungskuren zu einer gleichmaßigen Abnahme des Korperfettes aus fettreichen und fettarmen Unterhautbezirken und damit nicht zu einer Verbesserung der Fettverteilungsstorung fuhren

In jungerer Zeit ist es gelungen, durch *Bestimmung* der *Dichte* gewisser Korper komponenten und der Dichte des Gesamtkorpers (Tab 18), sowie einzelner „Flussigkeitsraume“, zu einer Formel zu gelangen (123), die es gestattet, nach Wagung in der

Tabelle 18 *Dichte verschiedener Korpersubstanzen und Gewebe* des Menschen (123) bei 36—37°

Korperfett	0,9007
Ödemflussigkeit	1,002
Entfetteter Kadaver	1,09
Normaler junger Mensch	1 063
[illegible]	0,9478

Luft und unter Wasser und Messung des Thiocyanatraumes den Anteil des Fettes (nicht des Fettgewebes oder „Fettsuchtgewebes“) am Korpergewicht zu berechnen

$$F = (4{,}149/D) - 0{,}198\ T - 3{,}717$$

In dieser Formel ist F der Fettgehalt des Korpers als Fraktion von 1,0, D die Dichte und T der Thiocyanatraum Der Fettgehalt eines hypothetischen Menschen von $D = 1{,}063$ und $T = 0{,}22$ wurde sich daraus berechnen zu

$$F = 3{,}90 - 0{,}044 - 3{,}717 = 0{,}14 \text{ oder } 14\%$$

Solange nicht mit einer Storung des Wasserhaushaltes (Ödem) gerechnet werden muß, kann auch eine vereinfachte Formel verwendet werden

$$F = (4{,}201/D) - 3{,}813 \text{ und}$$
$$F = 3{,}95 - 3{,}813 = 0{,}14 \text{ oder } 14\%$$

Fur eine fette Person, $D = 1{,}02$ und $T = 0{,}22$

$$I = 4{,}07 - 3{,}76 = 0{,}31 \text{ oder } F = 4{,}11 - 3{,}81 = 0{,}30$$

Fur eine gleichschwere odematose Person $D = 1{,}02$, $T = 0{,}35$

$$F = 4{,}07 - 0{,}069 - 3{,}717 = 0{,}28$$

Während die Berechnung des Fettgehaltes des Körpers durch Bestimmung seiner Dichte auf dem unterschiedlichen spezifischen Gewicht von Fett und magerer Körpersubstanz beruht, verwendet die Bestimmung des Körperfettes durch *Messung des Körperwassers* die Tatsache, daß Fett und Wasser nicht mischbar sind, d. h. einander ausschließen. Danach ist der relative Anteil des Körperwassers an der Gesamtkörpermasse um so kleiner, je fetter ein Individuum ist. (Die Bestimmung des Körperwassers kann mit schwerem Wasser DHO, radioaktivem Wasser THO oder Harnstoff erfolgen, am einfachsten dürfte jedoch die Bestimmung mit Antipyrin sein.) Auch hier muß wieder der extracelluläre Flüssigkeitsraum (= 0,22) berücksichtigt werden, die Gleichung lautet dann

$$F = 1 - 1{,}563\,A + 0{,}349\,T$$

wobei A den Antipyrinraum darstellt (123). Diese Gleichung ist physiologisch sinnvoller als die andererorts gebrauchte Beziehung $F = \frac{A}{0{,}718}$, welche den Wassergehalt des Fett*gewebes* nicht berücksichtigt. Es berechnet sich F für die obige Normalperson unter der Annahme, daß $A = 0{,}61$ ist, zu

$$F = 1 - 0{,}953 + 0{,}077 = 0{,}12 \text{ oder } 12\%$$

Letzten Endes konnte das Fettgewebe noch durch spezifisch fettlösliche Substanzen bestimmt werden. Praktisch brauchbar haben sich jedoch bisher nur fettlösliche Gase erwiesen. So konnte mit Stickstoff oder Cyclopropan in Tierversuchen gute Übereinstimmung zwischen Gasretention und chemischer Fettbestimmung im Kadaver gezeigt werden (127).

Das Anwendungsgebiet der Methoden zur Bestimmung der Fettmenge ist ziemlich groß. Chemische Kadaveranalysen sind unnötig geworden, größere anthropometrische Serien können an gesunden lebenden Versuchspersonen durchgeführt werden. Aus solchen Messungen geht hervor, daß unter sonst vergleichbaren Umständen der weibliche Körper tatsächlich mehr Fett enthält als der männliche. Darüber hinaus aber zeigt der Vergleich von Fettbestimmungen mit anderen anthropologischen Messungen mit großer Wahrscheinlichkeit, daß es *fette Somatotypen* (z. B. Pykniker mit anlagemäßiger Neigung zu Fettsucht) *nicht* gibt. Das Verhalten des Körperfettes bei Gewichtsveränderungen kann ebenfalls untersucht werden. Dies ist für die Beurteilung des Verlaufes einer Therapie von hohem Wert, beispielsweise bei der Wiederauffütterung Unterernährter. Hier zeigt sich, daß eine Zunahme des Körpergewichtes, welche eine gewisse wöchentliche Größe überschreitet, durch die Bildung von Fett hervorgerufen wird. Dies bedeutet, *daß die Fähigkeit des Körpers, Parenchymzellen aufzubauen, begrenzt* und deshalb eine zu schnelle Wiederauffütterung unzweckmäßig ist.

Auf die Tatsache, daß das Körpergewicht unter *bestimmten* Umständen als Index für den Fettgehalt des Körpers unbrauchbar ist (Hungerzustand, Entfettungskur, Wiederaufbau nach Hungerperiode, Rekonvaleszenz), hat Friedrich von Müller (128) schon vor vielen Jahren hingewiesen. Im allgemeinen ist aber das Körpergewicht ein gutes Maß für das Fettsein. Keys legt zwar die in Tabelle 19 mitgeteilte Untersuchung von Brožek (129) dahingehend aus, daß das Gewicht ein schlechter Index des Körperfettes sei; vom Standpunkt des Klinikers aus stellt man aber fest, daß es doch recht brauchbar ist, solange man den Einfluß körperlicher Tätigkeit auf das Soll-Gewicht berücksichtigt.

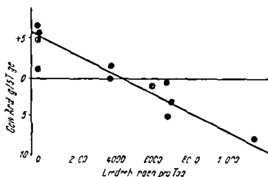


Abb 11 *Negative Korrelation zwischen Aktivitat und Gewichtsveranderung* weiblicher Ratten bei konstanter Nahrungsaufnahme in einem Raum mit konstanter Temperatur (nach BROBECK (133)) — Abszisse Aktivitat gemessen als Umdrehungen eines Laufkafigs pro Tag Ordinate Verhalten des Korpergewichtes Jeder Punkt entspricht einem Versuchstier

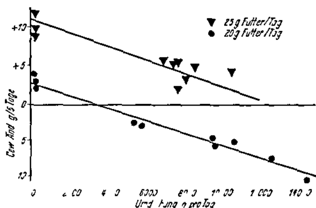


Abb 12 *Negative Korrelation zwischen Aktivitat und Gewichtsveranderung* weiblicher Ratten bei konstanter Umwelt aber verschieden großer Nahrungsaufnahme (nach BROBECK (133))

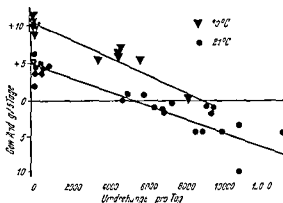


Abb
bei

vermehrter Gewichtszunahme. Die gleiche Wirkung hatte eine Erhöhung der Umwelttemperatur von 21° auf 30° (Abb. 13). „Die beschriebenen Beziehungen sind in voller Übereinstimmung mit den Prinzipien der Thermodynamik und konnten aus den calorimetrischen Versuchen und den Bestimmungen des Sauerstoffverbrauches von RUBNER, BENEDICT, LUSK, DUBOIS und vielen anderen vorhergesagt werden sein" (BRODECK). Verglichen mit dem üblichen calorimetrischen Experiment gestatteten die beschriebenen Versuche aber die Beobachtung des Gesamtenergiewechsels über eine relativ lange Zeit, während der die Tiere fraßen, tranken, sich bewegten, ruhten, wachten und schliefen.

Die Konstanz des Körpergewichtes wird offensichtlich durch sehr feine Regulierungsmechanismen überwacht, die in erster Linie den Komplex von Trieben, die wir *Hunger* und *Appetit* nennen, beherrschen dürften; die klinische Beobachtung scheint in einzelnen Fällen außerdem auch auf einen Bewegungsdrang nach reichlichen Mahlzeiten hinzudeuten. *Bei der Fettsucht liegt eine Störung dieser Regulative vor.*

Die Größe des Appetits kann immer nur in Beziehung zum Bedarf gemessen werden. Fette Patienten sind nicht immer Vielesser; besonders bei alten Leuten, die ein ruhiges Leben führen, kann die Mast durch Nahrungsmengen erfolgen, die für die Bedürfnisse eines jüngeren, aktiven Erwachsenen nicht ausreichen. *Appetit* (Hunger und Appetit werden am besten synonym gebraucht) ist kein einfacher Reflex auf einen definierbaren Reiz, sondern kann durch eine Reihe verschiedenartiger Reize zustande kommen. Die Größe des Appetits wird anscheinend durch mehrere Komponenten bestimmt, wobei Eßtrieb und Sättigungsgefühl eine wichtige Rolle spielen. Diese Mechanismen reagieren auf verschiedene Reize, unter denen die Höhe der Blutglucose eine besondere Rolle spielen mag, da durch Infusion von Glucose die Hungerkontraktion des Magens beendet werden kann. Die glucostatische Theorie von J. MAYER weist dem Traubenzucker sogar eine noch bedeutendere Rolle bei der Regelung des Appetits zu (S. 69). Es ist aber sicher, daß der Magen für eine normale Calorienbilanz nicht notwendig ist, da Gastrektomierte ihr Körpergewicht halten und bei jejunaler Sondenernährung ein Sättigungsgefühl entsteht. Demnach müssen sich die Mechanismen, die Hungergefühl oder Eßtrieb erzeugen, auch noch an anderen Organen äußern. Wesentlich ist die Feststellung von ADOLPH (134), der beobachtete, daß die „Verdünnung" einer Diät mit calorienlosem Ballast bei Tieren keinen Einfluß auf die Calorienaufnahme hat, die Füllung der Eingeweide also nicht den Hunger reguliert. Demnach muß wohl der Stoffwechselzustand bestimmter Zellen, vermutlich im Gleichgewicht mit den Metaboliten im Blut, an der Hungerregulierung beteiligt sein. Ob diese Zellen in einem Hungerzentrum liegen oder als Receptoren für Reflexe dienen, ist völlig ungewiß.

Der Lebensrhythmus des Mitteleuropäers führt oft ohne Auftreten eines Hungergefühles zur Nahrungsaufnahme. Hier ist das *Sättigungsgefühl* die Sicherung vor dem Zuviel. Eine Teilsättigung (mit einem bestimmten Nahrungsmittel) muß dabei von einer Totalsättigung unterschieden werden. In diesen Begriffen deuten sich Wert und Gefahr abwechslungsreicher Ernährung an. Außerdem gibt es einen spezifischen Hunger für nahezu jedes Nahrungsmittel.

Als mögliche Ursache der bei der Fettsucht veränderten Calorienbilanz werden häufig Steigerung des Appetits, endokrine Momente und Stoffwechselstörungen nebeneinandergestellt. Die Größe des Nahrungsaufnahmetriebes kann aber nur an der Größe des Bedarfes gemessen werden, und insofern können „Appetitsteigerung" und „Störung der Calorienbilanz" nicht voneinander getrennt werden. Bei einer Betrach

tung der Pathogenese der Fettsucht muß deshalb die Steigerung des Appetits (immer relativ zum Bedarf) als stets *notwendiges Moment angesehen werden, nicht aber als* die primäre Ursache Als solche kommen vielmehr psychogene, neurogene, stoffwechselmäßige, formative (genetische) und endokrine Einflüsse in Frage Gelegentlich wirken mehrere dieser Faktoren zusammen, wobei die Unterscheidung zwischen primären und sekundären Wirkungen schwierig werden und manchmal auch müßig sein kann

Experimentelle Befunde an Fettsüchtigen gestatten im allgemeinen keine Schlüsse über die Pathogenese der Fettsucht auch wenn das Verhalten Fettsüchtiger in entsprechenden Experimenten anders als das „Normaler" sein sollte, da niemals unterschieden werden kann ob das anomale Verhalten Ursache oder Folge der Fettmast ist Von pathogenetischer Bedeutung sind nur solche Veränderungen, die der Fettsucht zeitlich vorausgegangen sind oder bei reversiblen Veränderungen nach Abmagerung fortbestehen

Am eindeutigsten sind die Zusammenhänge der Fettsucht mit Veränderungen am Zentralnervensystem (*hypothalamische Fettsucht*) ERDHEIM hat als erster darauf hingewiesen daß Tumoren welche den Boden des dritten Ventrikels zerstören eine Fettsucht hervorrufen, auch wenn die Hypophyse nicht betroffen ist Diese Beobachtung wurde wiederholt bestätigt und Versuche, durch Läsionen im Zwischenhirn Fettsucht experimentell hervorzurufen, waren erfolgreich

Durch bilaterale Zerstörung des hinteren Hypothalamus können beim Hund caudalwärts ziehende Fasern unterbrochen werden Gleichzeitig mit der retrograden Degeneration der zugehörigen Zellen in den Nuclei paraventriculares entsteht eine Fettsucht Erfolgt die Degeneration der Kerne nicht, so bleibt auch die Fettsucht aus Eine gleichzeitige Degeneration von Zellen des Nucleus supraopticus, die Diabetes insipidus hervorruft scheint die Fettsucht zu verstärken (135) Auch beim Rhesusaffen kann durch Zerstörung von Teilen des Hypothalamus Fettsucht erzeugt werden *Gleichzeitig können Diabetes insipidus und Hypogenitalismus entstehen* Diese Veränderungen stehen aber in keiner Beziehung zum Ausmaß der Fettsucht und sind parallele Folgen der experimentellen Läsionen (136) In allen Fällen fressen die fetten Tiere wie dies zu erwarten ist, viel mehr als ihre Kontrollen Mit Hilfe eines besonderen stereotaktischen Instrumentes gelang es HETHERINGTON und RANSON (137) im Zwischenhirn der Ratte genau lokalisierte Läsionen zu erzeugen Größere symmetrische Zerstörungen des Hypothalamus hatten in allen Fällen Fettsucht zur Folge, während die Zerstörung der Hypophyse oder der nervösen Verbindungen mit ihr keinen Einfluß auf das Gewicht der Tiere zeigte Sehr weit lateral gelegene Läsionen des Thalamus führen nach ANAND und BROBECK (139) zu Anorexie

Die Betrachtung des Energiehaushaltes von Ratten mit solchen Hypothalamusläsionen muß von besonderem Interesse sein Neben HETHERINGTON und RANSON haben vor allem BROBECK, TEPPERMAN und LONG (140) sich mit diesem Problem beschäftigt Sie zeigten, daß kurz nach der Erzeugung der Läsionen die operierten Tiere anfangen gierig zu fressen, zwei bis dreimal mehr als die Kontrollen Störungen des Gasstoffwechsels wurden nicht beobachtet Die Messung der Spontanaktivität der operierten Tiere zeigte eine Verringerung Insofern ist die Calorienbilanz der Tiere auf beiden Seiten gestört Die freiwillige Ausgabe wird vermindert, die Aufnahme gewaltig erhöht In einigen Fällen wird Fett auch ohne *vermehrte Nahrungsaufnahme* nur durch Verringerung der Aktivität, angesetzt Der Zusammenhang zwischen den Zerstörungen im Hypothalamus und der Freßgier sowie der Herabsetzung der Spontanaktivität ist ungeklärt

Die Ergebnisse der beschriebenen Experimente bestätigen die Schlüsse ERDHEIMS Beim Menschen können Zerstörungen des Zwischenhirns am häufigsten wohl durch Kraniopharyngiome (Erdheim Tumoren) mit Fettsucht einhergehen und auch die Fettsucht der echten Dystrophia adiposo hypogenitalis ist eine hypothalamische Wird die Diagnose einer hypothalamischen Fettsucht in Betracht gezogen so müssen Zeichen einer *organischen* Läsion im Zwischenhirngebiet vorliegen, sog Zwischenhirnfunktionsproben (Wasser Salz Zuckerbelastungen) sind für diese Zwecke unzureichend

Die Fettsucht des erblichen *Laurence Moon Bardet Biedlschen Syndroms* (141) wird meist als *cerebrale* Form bezeichnet vielleicht ist sie hypothalamischer Natur Jedenfalls haben einige Autoren verschiedenartige Läsionen im Boden des dritten Ventrikels beobachtet Bei dem in Abbildung 14 gezeigten Patienten THANNHAUSERS ging die Polyphagie so weit daß er alle eßbaren Dinge stahl Andere Manifestationen des Syndroms sind eine Retinitis pigmentosa (gelegentlich auch atypische Retinitiden) mit verschiedenartigen sekundären Störungen des Visus Polydaktylie Schwachsinn Hypogenitalismus und Störungen der extrapyramidalen Motorik Symptomatische cerebrale Fettleibigkeit wird außerdem bei Hydrocephalus internus speziell bei kleinen Tumoren am vierten Ventrikel beobachtet Man wird die Schädigung des Bodens des dritten Ventrikels durch Druck als pathogenetisch für den in diesen Fällen immer beobachteten Eßdrang ansehen müssen Damit ist die cerebrale Fettsucht mit der hypothalamischen identisch



Abb 14 *Laurence Moon Bardet Biedlsche Krankheit bei einem 14jährigen Jungen* (Patient von S J THANNHAUSER)

D[illegible]

sc[illegible]

Me[illegible]

pr[illegible] im Zusammenhang mit der Konstitution hat VON BERGMANN den Begriff der *L*[illegible]

der Fettsucht [illegible]

deutung der [illegible]

geklärt In statistischen Studien am Menschen können Umweltfaktoren kaum ausgeschaltet werden VERSCHUERS (142) Befund daß eineiige Zwillinge im Gewicht größere Verschiedenheit zeigen als in anderen anthropologischen Merkmalen weist möglicherweise auf ein Überwiegen der *Umweltfaktoren* hin Andererseits konnte DANFORTH (143) zeigen daß in einem gelben Stamm wilder Mäuse ein *Gen* existiert, welches regelmäßig eine durch vermehrte Nahrungsaufnahme hervorgerufene Fettsucht erzeugt

Bei den *psychogenen* Fettsuchten kann man unterscheiden zwischen Überessen aus Gewohnheit aus mangelndem Widerstand gegen das Nahrungsangebot, aus primärer Lust am kulinarischen Genuß und als Ersatzreaktion für andere versäumte Genüsse

In die Kategorie der Überesser aus Gewohnheit gehören in erster Linie alte Leute, deren Calorienbedarf durch das Alter und die damit zusammenhängende Reduktion der Muskelarbeit immer kleiner wird, während die Höhe der Nahrungsaufnahme gehalten oder nur ungenügend gesenkt wird. In dieser Gruppe findet man ferner bettlägerige Patienten und sonstige Körperbehinderte sowie erfolgreich operierte Fälle von Hyperinsulinismus (S. 68). Das wesentliche Symptom dieser Gruppe ist, daß die Nahrungsaufnahme, verglichen mit dem Bedarf des Patienten in den vorhergehenden Jahren, *nicht vermehrt ist*. *Dies ist in der zweiten Gruppe anders*. Hier findet man immer eine zu reichliche Nahrungsaufnahme, die entweder durch die Tischsitten der Umwelt, durch übermäßige Nötigung oder durch berufsmäßigen Kontakt mit Nahrungsmitteln hervorgerufen wird. In diese Gruppe gehören deshalb fette Kinder, Metzger, Köchinnen, Biertrinker und andere. Häufig stehen solche Patienten auf der Grenze zu der Gruppe der genußsüchtigen Vielesser. Letztere sind die wahren Falstaff-Typen, allen Freuden des Lebens zugetan und deswegen auch dem Essen. Auf Grund ihrer psychischen Struktur muß man mit dem Volksmund diese Gruppe als „gemütliche Dicke" bezeichnen. Mit dem Ausdruck „Kummerspeck" schildert der Volksmund dagegen fette Menschen, für die das Essen der Trost und Ersatz für entgangene andere Genüsse ist, die sie nicht mehr erreichen können. Hier findet man postklimakterisch Fette, Menschen mit Witwen- oder Altersspeck, Psychopathen oder Psychastheniker sowie Anstaltsinsassen, für die Essen und Schlaf die einzige Lebensfreude darstellen. Auch wenn die Zuordnung einzelner Fälle zu den aufgeführten Kategorien schwierig ist, sollte sie aus prognostischen Gründen soweit wie möglich versucht werden.



Abb. 15. *Typische Fettverteilung bei der Fettsucht des Mannes*

Während man früher eine Reihe *endokrin bedingter* Fettsuchttypen (pancreatogene, hypophysäre, genitale, thyreogene Mast) unterschied, wurde in der Folgezeit nachgewiesen, daß in solchen Fällen Krankheiten der endokrinen Organe nicht vorliegen. Dies führte zur vollständigen Ablehnung endokriner Momente. E. H. RYNEARSON hat dies folgendermaßen formuliert: „Die einzigen Drüsen, die bei der Fettsucht eine Rolle spielen, sind die Speicheldrüsen." Der heutige Standpunkt ist der, daß es *endokrin hervorgerufene* Fettsuchten *nicht gibt*. Die Organe der inneren Secretion üben aber einen Einfluß auf die Fettverteilung aus. So kommt es im *Gefolge* gewisser *endokriner Krankheiten* zu typischen Lokalisierungen des Fettansatzes, wenn auch die Fettansammlung selbst nicht endokrin bedingt ist.

Bei Mann und Frau ist die *Fettverteilung* charakteristisch verschieden. Beim *Mann* lagert sich Fett vor allem am Stamm ab, und zwar werden hier ganz besonders die Bauchwand über dem Magen, der Rücken und das Genick bevorzugt. Die Glieder und das Gesäß bleiben frei (Abb. 15). Bei der *Frau* dagegen wird ein größerer Teil des

ettes an den Flanken an Oberarmen Oberschenkeln und am Gesaß abgelagert Abb 16) Die starkere Auffullung des subcutanen Fettpolsters ruft bereits in norma m Zustand die Weichheit der Konturen hervor Es gibt auch einen *kindlichen Typ* r Fettverteilung bei dem die Fettablagerungen am Bauch an den Huften den Ober henkeln und Oberarmen zu sehen sind Die Hand und Sprunggelenke sind meist hlank wahrend Hand und Fußrucken Fettpolster tragen Dieser kindliche Typ ist, nter besonderem Hinweis auf die schlanken Gelenke fruher als hypophysärer be hrieben worden wohl deshalb weil man die kindliche Fettsucht besonders häufig s hypophysar angesehen hat Überschreitet eine Fettsucht ein gewisses Maß so önnen die Pradilektionsstellen die Massen nicht mehr fassen und es entsteht ein wischentyp Ein solcher Zwischentyp wird aber auch dann gefunden wenn durch as Postklimakterium die sexuelle Differenzierung teilweise wegfallt, dann tritt bei er Frau zusammen mit dem Matronenspeck auch der Bauch auf wahrend die xtremitäten unter Umstanden sogar wieder schlanker werden

Die (post)klimakterische Fettsucht ist haufig unter die endokrinen Typen einge iht und als Folge der erloschenden Ovarialfunktion erklart worden Dies ist falsch ine genitale Fettsucht genauer eine *hypogenitale Fettsucht gibt es nicht* Als Beweis ır die endokrine Natur einer Krankheit muß mindestens gefordert werden daß Ex irpation des hormonbildenden Organes die Krankheit hervorruft und daß Substi itionstherapie sie verhindert Weder Ovarektomie noch Klimakterium fuhren aber it einiger Sicherheit zu Fettsucht Tritt die Fettsucht wegen der mit dem Ausbleiben er Ovarialfunktion verbundenen se und iren psychischen Veranderungen in so ist Hormontherapie nur dann rfolgreich wenn auch die psychischen eranderungen ansprechen Auch der annliche Hypogenitalismus fuhrt icht zu Fettsucht Die Reaktion von ieren auf Kastration ist verschieden eflugel nimmt an Gewicht zu Schafe nd Ziegen wachsen langsamer und erfetten nicht die Ratte bleibt in be ug auf ihren Fettgehalt normal Beim Menschen fuhrt Kastration sowohl zu etten als auch zu mageren Eunuchen nd zwar unabhangig vom Zeitpunkt es Eingriffes Auch hier durfte die sychische Struktur von ausschlag ebender Bedeutung sein



Abb 16
Typische Fettverteilung bei der Fettsucht der Frau

Die Diagnose der *Frohlichschen Krankheit* (hypothalamische Fettsucht mit echtem Hypogenitalismus) wird u haufig gestellt In der Regel handelt s sich in diesen Fallen um Mastfett uchten mit kindlicher Fettvertei ung falschlich hypophysare genannt Bei diesen jugendlichen Fettleibigen kommt nicht selten die Pubertät zu

sp it
Even
In de
ziehenden Normalisierung des Körpergewichtes von selbst ein. Läßt diese physiologische Abmagerung fetter Kinder zu lange auf sich warten, so kann sie durch entsprechende Diät herbeigeführt werden. In ihrem Gefolge kommt die Pubertät. Gelegentlich trifft man auch Erwachsene, bei denen Libido und Potenz mit dem Auftreten der Fettsucht verschwanden. Auch in diesen Fällen wird eine Abmagerungskur besser helfen als Hormontherapie. Eine Betrachtung der Dystrophia adiposo hypogenitalis führt zu der Frage, ob die *glandulare Hypophyse* einen direkten Anteil an der Entstehung eines übermäßigen Fettansatzes hat. Bis heute liegen keine experimentellen Befunde vor, die zeigen, daß irgendeines der isolierten Hypophysenhormone Fettsucht verursacht. Der anatomische Befund des von FRÖHLICH veröffentlichten Falles zeigte einen Tumor, der den Hypothalamus in Mitleidenschaft zog. Die Fettleibigkeit dieses Patienten ist als Folge einer primären hypothalamischen Regulationsstörung und nicht einer Störung der Hypophyse aufzufassen.

Auch beim *Hyperadrenocorticismus* ist Fettsucht nicht die Regel. Ein Teil der Cushing-Patienten zeigt Übergewicht, vor allem wenn die Krankheit im jugendlichen Alter beginnt, aber das Gewicht kann auch normal sein und in fortgeschrittenen Fällen sogar nieder. Auch die Patienten mit Untergewicht weisen den typischen Fettansatz in Gesicht und Nacken (buffalo hump) auf. Dadurch kann bei flüchtiger Untersuchung eine Fettsucht vorgetäuscht werden. Gelegentlich ist der Grundumsatz bei der Cushingschen Krankheit nieder, wichtiger für die Genese des Fettansatzes dürfte aber die exzessive Glykoneogenie aus Eiweiß sein (144). Andere führen die Gewichtszunahme, die auch nach Cortisonmedikation vorkommen kann, auf das von der Substanz hervorgerufene Gefühl des Wohlbefindens zurück.

Eine Abnahme des Hungers ist sehr häufig der Schutz des Patienten mit *Hypothyreose* gegen Fettsucht. Die Gefahr, Energie zu speichern, ist bei einem niederen Grundumsatz und der damit verbundenen geringeren Energieausgabe natürlich besonders groß. Bei der größeren Zahl von Myxödemkranken ist Fettansatz durch die große Wasserspeicherung nur vorgetäuscht, vor allem Patienten mit schwerem Myxödem werden nicht fett.

Besonders interessant ist der Zusammenhang zwischen Fettansatz und *Hyperinsulinismus*. Patienten mit dieser Krankheit lernen sehr rasch, daß sie ihre Anfälle durch Kohlenhydratgenuß beenden und durch über den ganzen Tag verteilte kohlenhydrathaltige Mahlzeiten weitgehend verhindern können. Dieses an sich zweckmäßige Verhalten führt in manchen Fällen zu Fettansatz. Gegen die Annahme, daß die Hypoglykämie reflektorisch zu übermäßigem Hunger oder die vermehrte Insulinproduktion zu Fettansatz führt, sprechen die Beobachtungen, daß Patienten mit funktionellen Hypoglykämien keine Fettsucht zeigen und der klinische Erfolg sogenannter Insulinmastkuren nicht eindrucksvoll ist. Bei erfolgreich operierten Fällen, die eine Normalisierung des Blutzuckers zeigen, können Appetit und damit Fettleibigkeit bestehen bleiben. Dies zeigt den Einfluß der Gewohnung auf die Genese der Fettsucht.

Stoffwechsel bei Fettsucht und experimenteller Fettsucht

Der Stoffwechsel fettsüchtiger Personen zeigt gewisse Abweichungen vom Normalen. Es kann jedoch zunächst nicht entschieden werden, ob diese Abweichungen Ursache oder Folge der Fettsucht sind. Befunde am fetten Menschen (ebenso am zunehmenden)

sind demnach für die Erklärung der Pathogenese der Fettsucht ohne Belang. Wenn Stoffwechselveränderungen die Ursache einer Fettsucht sind, so müssen sie bereits vor der Fettsucht bestanden haben bzw. nach Abmagerung fortbestehen, sind sie Folge, so müssen sie mit der Fettsucht verschwinden, es sei denn, daß die Krankheit irreparable Schäden gesetzt hat. Untersuchungen des Stoffwechsels normalgewichtiger Personen, bei denen eine Fettsucht vorausgegangen war, ließen aber hinsichtlich der Fettsucht keine pathologischen Züge erkennen; vergleichende Untersuchungen an Fettsüchtigen vor und nach Abmagerung ergaben eine Normalisierung des Stoffwechsels parallel mit der Normalisierung des Körpergewichtes. Beim Menschen ist also eine für die Fettsucht pathogenetische Stoffwechselstörung nicht festzustellen.

Der *Eiweißstoffwechsel* ist auch bei voll ausgebildeter Fettsucht normal (145), die Kreatinausscheidung entspricht dem Soll-Gewicht. (Eine Ausnahme bilden Patienten mit Cushingscher Krankheit, bei der Phasen mit negativer Eiweißbilanz vorkommen.)

Es ist seit langem bekannt, daß Fettsucht zu einem *Diabetes* führen kann, der diätetischer Behandlung ausgezeichnet zugängig ist. Tatsächlich konnten NEWBURGH und CONN (146) zeigen, daß die anomalen Glucosetoleranzkurven, d. h. die geringe Glucosetoleranz Fettsüchtiger nach Normalisierung des Gewichtes wieder normal wurden (Abb. 17). Die *Fructose* scheint nach Mitteilungen von STUHLFAUTH (147) einer ähnlichen Verwertungsstörung zu unterliegen. Es ist aber noch in keiner Weise geklärt, ob die diabetischen Glucosebelastungskurven der Fettsüchtigen Ausdruck eines relativen Insulinmangels sind. Dem Zwischenstoffwechsel des Fettsüchtigen fließen Fette reichlich zu und die verzögerte Verwertung der Hexosen kann auch so erklärt werden, daß bei dem vermehrten Fettangebot Fett bevorzugt verbrannt wird. Nach der Theorie des glucostatischen Mechanismus von J. MAYER (148) ruft eine Störung der Glucoseverbrennung im Zentralnervensystem Hunger hervor (z. B. sowohl durch Hypoglykämie als auch durch Insulinmangel). Eine solche Störung könnte bei einem von J. MAYER beschriebenen Mäusestamm mit erblicher Fettsucht die Ursache für die Hyperphagie darstellen. Belege für die Beteiligung eines glucostatischen Mechanismus am Zustandekommen der menschlichen Fettsucht fehlen.

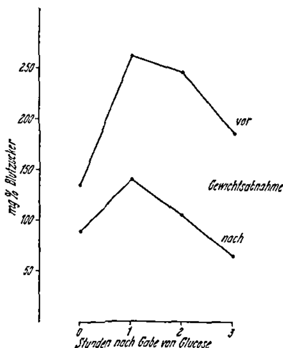


Abb. 17. *Glucosetoleranzkurven von Patienten mit Fettsucht vor und nach Abmagerung.* Glucosegabe von 1,75 g/kg Sollgewicht (nach NEWBURGH und CONN (146))

Das bei Überernährung angesetzte Fett besteht fast aus schließlich aus Triglyceriden. Den Stoffwechsel des Depotfettes hielt man da der Ge-

samtfettgehalt des Körpers sich nur langsam ändert für sehr träge. Auf Grund dieser Vorstellung konnte man auch eine konstitutionelle Tendenz zur Fettspeicherung (Lipophilie) als Ursache der Fettsucht ansehen. Die Theorie der Trägheit des Stoffwechselfettes ist aber nicht mehr haltbar, seitdem SCHOENHEIMER und RITTENBERG (149) mit Isotopenexperimenten gezeigt haben, daß die Fettsäuren der Depots ständig rasch ausgetauscht werden. Anatomische, embryologische und biochemische Untersuchungen des *Fettgewebes* haben in den letzten Jahren eine aktive Beteiligung am Prozeß des Fettansatzes bewiesen (150) (S. 598).

Ausgehend von Untersuchungen von STRANG (151) kann ein verhältnismäßig volles ständiges Bild des *Stoffwechsels fetter Menschen* entworfen werden, in welches sich die Abweichungen vom Normalen als die Folge der Fettsucht, nicht als deren Ursache einordnen. Der Nüchtern-R.Q. fettsüchtiger Patienten liegt im Durchschnitt niederer als der normalgewichtiger. Nach einer gemischten Probemahlzeit (40 g Eiweiß, 26 g Fett, 52 g Kohlenhydrat), deren R.Q. 0,83 betragen würde, steigt der R.Q. nur langsam. Diese Ergebnisse beweisen, daß der Fettsüchtige nicht nur sein Fett verbrennen kann, sondern die Fettverbrennung sogar vorzuziehen scheint. Auch die geringe Ketose, die beim Fasten der Fetten gefunden wird, deutet auf eine Bevorzugung der Fettverbrennung, vielleicht sogar auf adaptive Fermentbildungen hin. Eine Folge der vermehrten Fettverbrennung ist die Schonung der Kohlenhydratvorräte (Glykogen) und des Körpereiweißes. Auch die Einschleusung der Nahrung in Zwischenstoffwechsel und Depots geht langsamer vonstatten, denn die Anforderungen des Zwischenstoffwechsels sind durch ein ständiges Fettangebot weitgehend gedeckt und die Depots sind nur teilweise geleert. Der Kohlenhydratspiegel im Blut bleibt dadurch länger erhöht und kann einen echten Diabetes vortäuschen. Der endogene Eiweißumsatz (Abnutzungsquote) bleibt vermutlich unbeeinflußt, soweit das Nahrungseiweiß verbrannt wird, ruft es die spezifisch-dynamische Wirkung hervor und trägt je nach der Art seiner Aminosäuren zum Kohlenhydrat- oder zum Fettstoffwechsel bei. Der summarische R.Q. des ganzen Tages ist bei fetten Personen mit konstantem Körpergewicht genau wie bei normalen gleich dem R.Q. der zugeführten Nahrung, bei Gewichtszunahme vergrößert sich der R.Q. durch die Kohlenhydratumwandlung, bei Abnahme verkleinert er sich durch die vermehrte Fettverbrennung.

Experimentelle Untersuchungen über die gesamten Gas- und Calorienbilanzen sind nur bei kleineren Tieren möglich, und zwar kommen hier sowohl Mäuse mit erblichen Fettsuchtformen als auch Ratten mit Hypothalamusläsionen oder mit Fettsucht nach hohen Dosen Goldthioglucose (Solganal) in Frage. Weder an dem bereits erwähnten gelben Stamm mit dominant mendelnder erblicher Fettsucht von DANFORTH

[illegible]

m

m

peratur kann gegen Kälte aufrechterhalten werden. Nüchterne Tiere verbrennen in erster Linie Fett. Der Gesamt-R.Q. ist während der Periode der Gewichtszunahme hoch, nach Erreichen des Höchstgewichtes normal.

Ein biochemisch grundsätzlich anderer Mechanismus der Fettsucht wurde von J. MAYER und seinen Mitarbeitern (148) an einem anderen Mausestamm mit erblicher Fettsucht (152) festgestellt. Diese recessiv sich vererbende Veränderung geht mit einer weitgehend insulinresistenten Hyperglykämie, niedrigem Sauerstoffverbrauch und niedriger Körpertemperatur einher. Die Tiere fressen nur wenig mehr als normale Kontrollen, sind aber erheblich inaktiver und sehr empfindlich gegen Kälte. Glucose

und selbst Acetat werden langsamer verbrannt als von Kontrolltieren. All diese Befunde deuten auf eine *Behinderung der oxydativen Vorgänge* im Körper dieser Tiere, vermutlich in den Reaktionen des Citronensäurecyclus oder in der Übertragung und Oxydation des Wasserstoffes. Damit ist erstmals eine Fettsucht beobachtet worden, die durch eine echte Stoffwechselstörung hervorgerufen ist, wenn auch eine genaue enzymatische Lokalisation der Störung noch nicht erfolgen kann.

Sonderformen der Fettleibigkeit

Die *regionäre Fettsucht* (Abb. 18) wurde bisher nur bei Frauen beobachtet. Oberkörper, Hals und Arme bleiben bei dieser Krankheit schlank, während der Körper unterhalb des Nabels fett wird. Die Beine nehmen gelegentlich ein geradezu elephantiastisches Aussehen an. Neben der Fettablagerung besteht dann auch ein Ödem des subcutanen Gewebes.

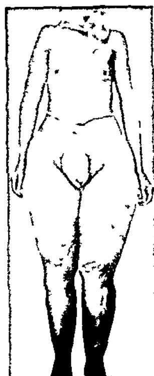


Abb. 18. *Regionäre Fettsucht*

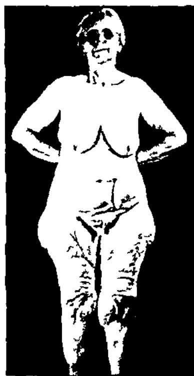


Abb. 19. *Lipomatöse Fettsucht*

Einen besonderen Typ isolierter Fettablagerung findet man bei älteren Frauen. Bei dieser *lipomatösen Form* der Fettsucht werden am Gesäß sowie an Außen- und Innenseiten der Oberschenkel Lipome bis zur Größe eines Kinderkopfes (Abb. 19) beobachtet. Auch an den Knien kommen diese knotigen Fettablagerungen vor. Zwischen dieser lipomatösen Form und den mehr flächigen Fettablagerungen der postklimakterischen Frau bestehen fließende Übergänge, doch können die lipomatösen Fettdepots durch Calorienbeschränkung meist nicht zum Schwinden gebracht werden. Daneben gibt es eine weitere seltene Form der Lipomatose, die bereits zwischen dem

zwanzigsten und vierzigsten Lebensjahr beginnt, Arme und Beine gleichmäßig befällt und familiäre Häufung zeigt (153a)

Dercum (153) hat unter dem Namen *Adipositas dolorosa* eine besondere Art von Fettablagerungen beschrieben Zusätzlich zu einer allgemeinen Fettsucht aber auch bei schlanken Personen, kommen hier in der Subcutis isolierte Fettablagerungen von unregelmäßiger und unsymmetrischer Form und Verteilung vor, die sowohl bei Druck als auch spontan schmerzhaft sind Darüber hinaus findet man eine allgemeine Asthenie sowie ziehende Schmerzen in Muskeln und Gelenken Das Dercumsche Syndrom findet sich in der Regel bei Frauen Der Beginn liegt meist in der Menopause und ist schleichend Der Verlauf ist chronisch, ohne über ein gewisses Maß an Beschwerden fortzuschreiten Möglicherweise handelt es sich hier um *Harten im Fettgewebe* auf Grund perivascularer zellreicher Infiltrate (Falta (154)) Das Dercumsche Syndrom ist klinisch histologisch von der *„relapsing febrile nodular non suppurative panniculitis“* (Weber Christiansches Syndrom) (154a) zu unterscheiden Letztere ist eine Allgemeinerkrankung, erstere ist auf lokalisierte Bezirke des Fettgewebes beschränkt In Nerz und Fuchsfarmen wird als Avitaminose eine *Entzündung des Fettgewebes* beobachtet, die angeblich durch Fressen von verdorbenem Fisch hervorgerufen wird

Klinik der Fettsucht

Die *Diagnose* der Fettsucht ist sehr einfach und geschieht in erster Linie mit der Waage, in zweiter durch Abschätzen der Hautfaltendicke In der Regel sucht der Patient nicht wegen seiner Leibesfülle den Arzt auf, sondern wegen eines anderen Leidens Es gibt eine Reihe von Beschwerden, die ursächlich auf die Fettsucht zurückgeführt werden können und deren kausale Therapie natürlich nur durch Abmagerung geschieht

Die häufige Dyspnoe bei geringer Anstrengung ist ein typisches Symptom der Fettsucht *Bei jugendlichen Patienten ist sie lediglich ein Zeichen dafür, daß durch die* Fortbewegung des hohen Eigengewichtes in der Peripherie ein Sauerstoffbedarf entsteht, den das normal große Herz nicht decken kann Allmählich führt die Mehrbelastung des Kreislaufes zu Abnutzungskrankheiten an Herz und Gefäßen besonders zu Coronarsklerose und allgemeiner Atherosklerose, mit weiterer Verschlechterung der Situation Bestehen aus anderen Gründen schon Schäden an den Kreislauforganen, so ist die zusätzliche Belastung durch das erhöhte Körpergewicht besonders ernst zu bewerten Zu der Vergrößerung der Anforderung an das Herz treten noch Störungen durch die Lageveränderung (Querlagerung), doch wird deren Einfluß meist überschätzt Das gleiche gilt für das seltene Fettherz Die Zusammenhänge zwischen Fettsucht und Hypertonie sind immer noch unklar (155) Bei großen statistischen Untersuchungen ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Blutdruck und Körpergewicht Abmagerungskuren führen zu Blutdrucksenkung, aber nur in etwa der Hälfte der Fälle bis zu normalen Werten Vermutlich spielt die Fettsucht eine verschlimmernde Rolle In den Fällen die bei Abmagerung wieder normotensiv werden, dürfte der zugrundeliegende Gefäßschaden gutartiger Natur sein

Beschwerden von seiten der Atmungsorgane sind selten Der Zwerchfellhochstand mag eine gewisse Behinderung der Excursionen bedingen, eine Bronchitis ist als Stauungserscheinung zu deuten

Klagen über dyspeptische Beschwerden und Blähungen sind häufig, außerdem sind Fettsüchtige besonders oft von Krankheiten der Gallenblase (Steine) und des Pancreas (akute Nekrose) betroffen Auch zu Hernien kommt es

Glucosurie ist kein seltener Befund Nicht jede Glucosurie sollte aber als Diabetes angesprochen werden, da manche Patienten nach Gewichtsreduktion selbst bei Belastungsproben normale Verhältnisse zeigen Der echte Diabetes bleibt nach Abmagerung fortbestehen, wenn auch meist in milderer Form, er ist bei der Fettsucht nicht selten, ob er als deren Folge angesehen werden darf, bleibt aber immer noch dahingestellt Albuminurie und Cylindrurie kommen vor Außerdem neigen Fettsüchtige zu Nierensteinen, oft aus oxalsaurem Calcium Die im Harn ausgeschiedene Oxalsäure stammt fast ausschließlich aus der Nahrung, da der Korper nur wenig Oxalsäure bildet Reichliche Zufuhr ist deshalb eine der Voraussetzungen der Steinbildung.

Am Bewegungsapparat findet man als Folge der Belastung Fußdeformitäten, Arthrosen sowie Kreuz- und Ruckenschmerzen

An der Haut sind bei der Fettsucht, neben Varicen an den Beinen, intertriginöse Veranderungen zwischen den Fettwulsten, unter den Brusten, unter der Bauchschurze und in der Leistenbeuge häufig festzustellen

Potenz- und Libidostorungen sind bei Fettsucht nicht so häufig, wie behauptet wird, kommen aber vor Soweit sie Folge der Fettsucht sind und nicht Ausdruck einer zur Fettsucht neigenden Personlichkeitsstruktur, bessern sie sich mit dem Verschwinden der Fettsucht Auch die Amenorrhoe, die gelegentlich beobachtet wird, kann ohne weitere Therapie nach Abmagerung verschwinden Die verspätete Pubertat fetter Kinder tritt von selbst ein, oft gleichzeitig mit Abmagerung Über Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit wird bei Fettsucht ofters geklagt

Tabelle 20 *Einfluß von Übergewicht auf die Mortalitat* von 45 bis 50 Jahre alten Personen (157)

Übergewicht in kg	Zunahme der Mortalitat über den Durchschnitt der Altersklasse (in Prozenten)
4,5	8
9	18
18	45
27	67
40	116

Tabelle 21 *Aufschlusselung der Mortalitat einiger Krankheiten nach dem Gewicht der Kranken* Zahl der Todesfalle per 100000 Personen jeden Alters (nach L J DUBLIN und H H MARKS)

	Untergewichtige	Normale	Fettsuchtige
Organische Herzleiden	65	80	121
Angina pectoris	14	16	35
„Krankheiten der Arterien“	17	23	38
Akute und chronische Nephritis	63	82	141
Schlaganfall	49	70	110
Carcinome	62	61	68
Diabetes	9	14	36
Lungentuberkulose	115	57	26 !
Pneumonie	70	63	59
Unfalle	55	60	67
Selbstmorde	27	24	31 !

Die *Prognose* der Fettsucht hängt vom Lebensalter ab. Am harmlosesten ist die kindliche Fettsucht zu beurteilen. Auch im Erwachsenenalter bleibt die Mortalität der Fettsüchtigen zunächst ungefähr der der Normalen gleich. Mit Beginn des vierten Lebensjahrzehntes ändert sich dies, und nach dem fünfzigsten Lebensjahr ist die Prognose der Fettsucht schlecht, hauptsächlich durch das vermehrte Auftreten von Hochdruck- und Abnutzungskrankheiten. FISK (156) hat bereits 1923 darauf hingewiesen, daß eine Person mit 45 Pfund Übergewicht im Alter von 45 Jahren dieselbe durchschnittliche Lebenserwartung hat wie ein Normalgewichtiger mit einer Herzklappenkrankheit. Weitere Angaben über die Prognose enthalten die Tabellen 20 und 21. Die in diesen Tabellen gezeigte bessere Lebenserwartung von Menschen mit Körpergewichten, die unter dem Soll liegen, findet ihre Parallele in Tierversuchen (115c), in denen eine gewisse Unterernährung ebenfalls zur Verlängerung des Lebens führte. Auf die in der Tabelle nicht enthaltene größere Operationsmortalität sei besonders hingewiesen.

Therapie der Fettsucht

Eine *negative Energiebilanz ist völlig unschädlich.* Man kann eine Abmagerungskur auch bei bestehender Schwangerschaft durchführen. Nur Tuberkulose ist eine Kontraindikation.

Als Mittel zur Abmagerung ist *körperliche Betätigung* nur dann sinnvoll, wenn Sicherheit dafür besteht, daß sie regelmäßig erfolgt. Überanstrengungen müssen jedenfalls vermieden werden, da die fettsuchtbedingte Belastung durch Sport und Arbeit weiter erhöht wird. Außerdem wird die Zeit des Patienten verbraucht, und nicht selten erfolgt eine Anregung des Appetits.

Mit Ausnahme besonders geeigneter, seltener Fälle muß die Therapie *diätetisch* erfolgen. Dabei gilt das Prinzip, die Diät nicht allzusehr einzuschränken (1000 bis 1200 Cal), so wird sie der Patient leichter und dauerhafter ertragen, außerdem bleiben mehr Variationsmöglichkeiten. Den Grundstock der Diät bildet die Sicherung des Eiweißminimums durch wenigstens 60 g Eiweiß. Nun wird der Rest der erlaubten Calorien zusammengestellt, wobei die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden können. Calorienarme Nahrungsmittel von hohem Sättigungswert (Gemüse) sind zucker- oder mehlhaltigen Speisen dabei unbedingt vorzuziehen. Ein brauchbarer Speisezettel enthält beispielsweise zwei Gläser Magermilch oder Buttermilch, eine Scheibe Brot, ein Ei, zwei Portionen mageres Fleisch, vier Portionen Gemüse (ohne Butter gekocht oder als Salat mit sehr wenig Öl), eine Kartoffel und drei Portionen Obst (außer Trauben und Bananen), frisch oder eingemacht, aber jedenfalls ohne Zucker. Als detailliertere Vorschrift kann ein Schema von UMBER verwendet werden: Morgens zu Kaffee oder Tee 20 cm³ Milch und 50 g Schrotbrot oder 30 g *Semmel*, vormittags 100 g Obst, mittags 200 g gebratenes Fleisch, 200 g Gemüse in Salzwasser, 80 g Obst, nachmittags zu Kaffee 20 cm³ Milch, abends 100 g Fleisch, 100 g Gemüse, 20 g Schrotbrot, vor dem Schlafengehen 100 g Obst. Häufig kommt man mit einfacheren Vorschriften aus. Man verbiete Zucker, Kartoffeln, Nährmittel, Kuchen, Nudeln und andere Mehlspeisen, schränke Fett auf das unbedingt Nötige und Brot auf eine Scheibe täglich ein und rate dem Patienten, von Fleisch, Salaten, Gemüsen und Obst (in roher oder gekochter Form) zu leben. Wasser, ungezuckerter Tee oder Kaffee ohne Milch können ad libitum gestattet werden, doch muß der Patient vor der Appetitanregung durch Kaffee gewarnt werden. Mineralwasser helfen oft zur Unterdrückung des Leeregefühls. Salz kann, außer in Fällen mit Ödem, unbe-

schrankt erlaubt werden Die fettloslichen Vitamine A und D gibt man in Form synthetischer Präparate Eine Indikation fur Behandlung mit Vitamin B besteht nicht Besondere Diättage (Milchtage oder Obsttage) sind nichts anderes als Tage der Unterernährung, da keinem dieser Stoffe eine entfettende Wirkung zukommt Zum System erhoben, konnen sie durch einseitige Unterernahrung großen Schaden anrichten, ein- bis zweimal wochentlich bieten sie eine willkommene Abwechslung des Speisezettels Selbstverstandlich muß auch an den ubrigen Tagen Diät gegessen werden Neuerdings werden eiweißarme Diätformen empfohlen Sie durften bei intercurrierenden Infekten zu negativer Stickstoffbilanz fuhren (S 376)

Dem Patienten wird vorgeschrieben, sich täglich zu wiegen Er wird anfangs mit vierzehn Tagen, spater mit vier Wochen Abstand zur Sprechstunde bestellt, und seine Beobachtungen, Fortschritte, Ruckschritte und diätetischen Probleme werden besprochen Die Geschwindigkeit der Gewichtsabnahme hängt vom Tagescalorienbedarf und der Zufuhr ab 1,5—2 kg Gewichtsverlust pro Woche sind selbst bei sehr Fetten ausreichend, gegen die Erreichung des Normalgewichtes zu wird es sogar noch langsamer gehen (Abb 20) Häufig wird der Fettverlust durch Wasserspeicherung verdeckt, der Gewichtsabfall erfolgt zusammen mit einer Diurese erst zu einem spateren Zeitpunkt Nachdem die Gefahr eines Ruckfalles in die alten Eßsitten zu Beginn der Behandlung ohnehin groß ist, kann man zwecks Wassermobilisierung anfangs kleine Dosen eines Schilddrusenpraparates (nicht beim adiposen Diabetiker) in hartnäckigen Fällen sogar Salyrgan geben

Im Verlauf der Abmagerungskur schwinden die Symptome der Fettsucht rasch, am raschesten der Kopfschmerz Der Patient fuhlt sich in der Regel viel wohler Leider wird ihm oft gesagt, daß er schlecht aussähe Tatsachlich kann er alter wirken, da durch die Abnahme des Fettes Hautfalten entstehen Darauf sollte vor der Abmagerungskur hingewiesen werden Massage der Haut zur Verbesserung ihrer Elastizitat ist angezeigt, wo dies nicht ausreicht, kann bei Bedarf die Hilfe des plastischen Chirurgen in Anspruch genommen werden Gelegentlich tritt während der Abmagerung ein Haarausfall auf, der vorubergeht Im Gefolge der Therapie normalisiert sich haufig der Blutdruck, Digitalistherapie der muskulären Herzinsuffizienz kann unnotig werden, eine Glucosurie verschwinden, ein Diabetes sich bessern Die Prognose der Patienten die nach Fettsucht wieder Normalgewicht haben, hangt von der Dauer der Fettsucht und der dadurch hervorgerufenen irreversiblen Schaden ab Sie ist vermutlich als normal oder beinahe normal anzusehen *Um einem Ruckfall in alte Eßsitten vorzubeugen, muß der Patient lange Zeit zur Kontrolle bestellt werden* Auch kleinen Gewichtszunahmen trete man energisch entgegen

Als appetitstorende *Droge* wurde fruher die Ipecacuanha verwendet Heute kann man als *Unterstutzung der Diat* Dexedrin Praparate oder andere appetithemmende Mittel geben Thyroxin mobilisiert Gewebswasser; stoffwechselsteigernde Dosen wird man wegen der Nebenwirkungen (Herzklopfen, Tremor) nur selten geben Gelegentlich sind salinische Abfuhrmittel zur Behebung einer durch die geringe Nahrungs-
[illegible]

spätestens bei der nächsten Mahlzeit wieder eingeholt Ein Kuraufenthalt in einem Badeort ist ein unnotiger Luxus, sinnvoller ist der Aufenthalt in einem Sanatorium wo der Patient im Kampf gegen seinen Appetit besonders unterstutzt wird

Die *Prognose* der Fettsucht hängt vom Lebensalter ab. Am harmlosesten ist die kindliche Fettsucht zu beurteilen. Auch im Erwachsenenalter bleibt die Mortalität der Fettsüchtigen zunächst ungefähr der der Normalen gleich. Mit Beginn des vierten Lebensjahrzehntes ändert sich dies, und nach dem fünfzigsten Lebensjahr ist die Prognose der Fettsucht schlecht, hauptsächlich durch das vermehrte Auftreten von Hochdruck und Abnutzungskrankheiten. FISK (156) hat bereits 1923 darauf hingewiesen, daß eine Person mit 45 Pfund Übergewicht im Alter von 45 Jahren dieselbe durchschnittliche Lebenserwartung hat wie ein Normalgewichtiger mit einer Herzklappenkrankheit. Weitere Angaben über die Prognose enthalten die Tabellen 20 und 21. Die in diesen Tabellen gezeigte bessere Lebenserwartung von Menschen mit Körpergewichten, die unter dem Soll liegen, findet ihre Parallele in Tierversuchen (115c), in denen eine gewisse Unterernährung ebenfalls zur Verlängerung des Lebens führte. Auf die in der Tabelle nicht enthaltene größere Operationsmortalität sei besonders hingewiesen.

Therapie der Fettsucht

Eine *negative Energiebilanz ist völlig unschädlich*. Man kann eine Abmagerungskur auch bei bestehender Schwangerschaft durchführen. Nur Tuberkulose ist eine Kontraindikation.

Als Mittel zur Abmagerung ist *körperliche Betätigung* nur dann sinnvoll, wenn Sicherheit dafür besteht, daß sie regelmäßig erfolgt. Überanstrengungen müssen jedenfalls vermieden werden, da die fettsuchtbedingte Belastung durch Sport und Arbeit weiter erhöht wird. Außerdem wird die Zeit des Patienten verbraucht, und nicht selten erfolgt eine Anregung des Appetits.

Mit Ausnahme besonders geeigneter, seltener Fälle muß die Therapie *diätetisch* erfolgen. Dabei gilt das Prinzip, die Diät nicht allzusehr einzuschränken (1000 bis 1200 Cal), so wird sie der Patient leichter und dauerhafter ertragen, außerdem bleiben mehr Variationsmöglichkeiten. Den Grundstock der Diät bildet die Sicherung des Eiweißminimums durch wenigstens 60 g Eiweiß. Nun wird der Rest der erlaubten Calorien zusammengestellt, wobei die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden können. Calorienarme Nahrungsmittel von hohem Sättigungswert (Gemüse) sind zucker- oder mehlhaltigen Speisen dabei unbedingt vorzuziehen. Ein brauchbarer Speisezettel enthält beispielsweise zwei Gläser Magermilch oder Buttermilch, eine Scheibe Brot, ein Ei, zwei Portionen mageres Fleisch, vier Portionen Gemüse (*ohne Butter gekocht oder als Salat mit sehr wenig Öl*), *eine Kartoffel und drei Portionen* Obst (außer Trauben und Bananen), frisch oder eingemacht, aber jedenfalls ohne Zucker. Als detailliertere Vorschrift kann ein Schema von UMBER verwendet werden: Morgens zu Kaffee oder Tee 20 cm³ Milch und 50 g Schrotbrot oder 30 g Semmel, vormittags 100 g Obst, mittags 200 g gebratenes Fleisch, 200 g Gemüse in Salzwasser, 80 g Obst, nachmittags zu Kaffee 20 cm³ Milch, abends 100 g Fleisch, 100 g Gemüse, 20 g Schrotbrot, vor dem Schlafengehen 100 g Obst. Häufig kommt man mit einfacheren Vorschriften aus. Man verbiete Zucker, Kartoffeln, Nährmittel, Kuchen, Nudeln und andere Mehlspeisen, schränke Fett auf das unbedingt Nötige und Brot auf eine Scheibe täglich ein und rate dem Patienten, von Fleisch, Salaten, Gemüsen und Obst (in roher oder gekochter Form) zu leben. Wasser, ungezuckerter Tee oder Kaffee ohne Milch können ad libitum gestattet werden, doch muß der Patient vor der Appetitanregung durch Kaffee gewarnt werden. Mineralwasser helfen oft zur Unterdrückung des Leeregefühls. Salz kann, außer in Fällen mit Ödem, unbe-

schränkt erlaubt werden Die fettlöslichen Vitamine A und D gibt man in Form syn thetischer Präparate Eine Indikation für Behandlung mit Vitamin B besteht nicht Besondere Diättage (Milchtage oder Obsttage) sind nichts anderes als Tage der Unter ernährung da keinem dieser Stoffe eine entfettende Wirkung zukommt Zum System erhoben können sie durch einseitige Unterernährung großen Schaden anrichten ein bis zweimal wöchentlich bieten sie eine willkommene Abwechslung des Speisezettels Selbstverständlich muß auch an den übrigen Tagen Diät gegessen werden Neuerdings werden eiweißarme Diätformen empfohlen Sie dürften bei intercurrierenden Infek ten zu negativer Stickstoffbilanz führen (S 376)

Dem Patienten wird vorgeschrieben sich täglich zu wiegen Er wird anfangs mit vierzehn Tagen später mit vier Wochen Abstand zur Sprechstunde bestellt und seine Beobachtungen Fortschritte, Rückschritte und diätetischen Probleme werden be sprochen Die Geschwindigkeit der Gewichtsabnahme hängt vom Tagescalorien bedarf und der Zufuhr ab 1 5—2 kg Gewichtsverlust pro Woche sind selbst bei sehr Fetten ausreichend gegen die Erreichung des Normalgewichtes zu wird es sogar noch langsamer gehen (Abb 20) Häufig wird der Fettverlust durch Wasserspei cherung verdeckt der Gewichtsabfall erfolgt zusammen mit einer Diurese erst zu einem späteren Zeitpunkt Nachdem die Gefahr eines Rückfalles in die alten Eßsitten zu Beginn der Behandlung ohnehin groß ist kann man zwecks Wassermobilisierung anfangs kleine Dosen eines Schilddrüsenpräparates (nicht beim adipösen Diabetiker) in hartnäckigen Fällen sogar Salyrgan geben

Im Verlauf der Abmagerungskur schwinden die Symptome der Fettsucht rasch am raschesten der Kopfschmerz Der Patient fühlt sich in der Regel viel wohler Leider wird ihm oft gesagt daß er schlecht aussähe Tatsächlich kann er älter wir ken da durch die Abnahme des Fettes Hautfalten entstehen Darauf sollte vor der Abmagerungskur hingewiesen werden Massage der Haut zur Verbesserung ihrer Elastizität ist angezeigt wo dies nicht ausreicht kann bei Bedarf die Hilfe des plas tischen Chirurgen in Anspruch genommen werden Gelegentlich tritt während der Abmagerung ein Haarausfall auf der vorübergeht Im Gefolge der Therapie nor malisiert sich häufig der Blutdruck Digitalistherapie der muskulären Herzinsuffi zienz kann unnötig werden eine Glucosurie verschwinden ein Diabetes sich bessern Die Prognose der Patienten die nach Fettsucht wieder Normalgewicht haben hängt von der Dauer der Fettsucht und der dadurch hervorgerufenen irreversiblen Schäden ab Sie ist vermutlich als normal oder beinahe normal anzusehen *Um einem Rückfall in alte Eßsitten vorzubeugen muß der Patient lange Zeit zur Kontrolle bestellt werden* Auch kleinen Gewichtszunahmen trete man energisch entgegen

Als appetitstörende *Droge* wurde früher die Ipecacuanha verwendet Heute kann man als *Unterstützung der Diät* Dexedrin Präparate oder andere appetithemmende Mittel geben Thyroxin mobilisiert Gewebswasser, stoffwechselsteigernde Dosen wird man wegen der Nebenwirkungen (Herzklopfen Tremor) nur selten geben Gele gentlich sind salinische Abführmittel zur Behebung einer durch die geringe Nahrungs

spätestens bei der nächsten Mahlzeit wieder eingeholt Ein Kuraufenthalt in einem Badeort ist ein unnötiger Luxus sinnvoll er ist der Aufenthalt in einem Sanatorium wo der Patient im Kampf gegen seinen Appetit besonders unterstützt wird

Die *Prognose* der Fettsucht hängt vom Lebensalter ab. Am harmlosesten ist die kindliche Fettsucht zu beurteilen. Auch im Erwachsenenalter bleibt die Mortalität der Fettsüchtigen zunächst ungefähr der der Normalen gleich. Mit Beginn des vierten Lebensjahrzehntes ändert sich dies, und nach dem fünfzigsten Lebensjahr ist die Prognose der Fettsucht schlecht, hauptsächlich durch das vermehrte Auftreten von Hochdruck und Abnutzungskrankheiten. Fisk (156) hat bereits 1923 darauf hingewiesen, daß eine Person mit 45 Pfund Übergewicht im Alter von 45 Jahren dieselbe durchschnittliche Lebenserwartung hat wie ein Normalgewichtiger mit einer Herzklappenkrankheit. Weitere Angaben über die Prognose enthalten die Tabellen 20 und 21. Die in diesen Tabellen gezeigte bessere Lebenserwartung von Menschen mit Körpergewichten, die unter dem Soll liegen, findet ihre Parallele in Tierversuchen (115c), in denen eine gewisse Unterernährung ebenfalls zur Verlängerung des Lebens führte. Auf die in der Tabelle nicht enthaltene größere Operationsmortalität sei besonders hingewiesen.

Therapie der Fettsucht

Eine *negative Energiebilanz ist völlig unschädlich*. Man kann eine Abmagerungskur auch bei bestehender Schwangerschaft durchführen. Nur Tuberkulose ist eine Kontraindikation.

Als Mittel zur Abmagerung ist *körperliche Betätigung* nur dann sinnvoll, wenn Sicherheit dafür besteht, daß sie regelmäßig erfolgt. Überanstrengungen müssen jedenfalls vermieden werden, da die fettsuchtbedingte Belastung durch Sport und Arbeit weiter erhöht wird. Außerdem wird die Zeit des Patienten verbraucht, und nicht selten erfolgt eine Anregung des Appetits.

Mit Ausnahme besonders geeigneter, seltener Fälle muß die Therapie *diätetisch* erfolgen. Dabei gilt das Prinzip, die Diät nicht allzusehr einzuschränken (1000 bis 1200 Cal), so wird sie der Patient leichter und dauerhafter ertragen, außerdem bleiben mehr Variationsmöglichkeiten. Den Grundstock der Diät bildet die Sicherung des Eiweißminimums durch wenigstens 60 g Eiweiß. Nun wird der Rest der erlaubten Calorien zusammengestellt, wobei die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden können. Calorienarme Nahrungsmittel von hohem Sättigungswert (Gemüse) sind zucker- oder mehlhaltigen Speisen dabei unbedingt vorzuziehen. Ein brauchbarer Speisezettel enthält beispielsweise zwei Gläser Magermilch oder Buttermilch, eine Scheibe Brot, ein Ei, zwei Portionen mageres Fleisch, vier Portionen Gemüse (ohne Butter gekocht oder als Salat mit sehr wenig Öl), eine Kartoffel und drei Portionen Obst (außer Trauben und Bananen), frisch oder eingemacht, aber jedenfalls ohne Zucker. Als detailliertere Vorschrift kann ein Schema von Umber verwendet werden: Morgens zu Kaffee oder Tee 20 cm³ Milch und 50 g Schrotbrot oder 30 g Semmel, vormittags 100 g Obst, mittags 200 g gebratenes Fleisch, 200 g Gemüse in Salzwasser, 80 g Obst, nachmittags zu Kaffee 20 cm³ Milch, abends 100 g Fleisch, 100 g Gemüse, 20 g Schrotbrot, vor dem Schlafengehen 100 g Obst. Häufig kommt man mit einfacheren Vorschriften aus. Man verbiete Zucker, Kartoffeln, Nährmittel, Kuchen, Nudeln und andere Mehlspeisen, schränke Fett auf das unbedingt Nötige und Brot auf eine Scheibe täglich ein und rate dem Patienten, von Fleisch, Salaten, Gemüsen und Obst (in roher oder gekochter Form) zu leben. Wasser, ungezuckerter Tee oder Kaffee ohne Milch können ad libitum gestattet werden, doch muß der Patient vor der Appetitanregung durch Kaffee gewarnt werden. Mineralwasser helfen oft zur Unterdrückung des Leeregefühls. Salz kann, außer in Fällen mit Ödem, unbe-

schränkt erlaubt werden Die fettlöslichen Vitamine A und D gibt man in Form synthetischer Präparate Eine Indikation für Behandlung mit Vitamin B besteht nicht Besondere Diättage (Milchtage oder Obsttage) sind nichts anderes als Tage der Unterernährung, da keinem dieser Stoffe eine entfettende Wirkung zukommt Zum System erhoben, können sie durch einseitige Unterernährung großen Schaden anrichten, ein bis zweimal wöchentlich bieten sie eine willkommene Abwechslung des Speisezettels Selbstverständlich muß auch an den übrigen Tagen Diät gegessen werden Neuerdings werden eiweißarme Diätformen empfohlen Sie dürften bei intercurrierenden Infekten zu negativer Stickstoffbilanz führen (S 376)

Dem Patienten wird vorgeschrieben, sich täglich zu wiegen Er wird anfangs mit vierzehn Tagen, später mit vier Wochen Abstand zur Sprechstunde bestellt, und seine Beobachtungen, Fortschritte, Rückschritte und diätetischen Probleme werden besprochen Die Geschwindigkeit der Gewichtsabnahme hängt vom Tagescalorienbedarf und der Zufuhr ab 1,5—2 kg Gewichtsverlust pro Woche sind selbst bei sehr Fetten ausreichend, gegen die Erreichung des Normalgewichtes zu wird es sogar noch langsamer gehen (Abb 20) Häufig wird der Fettverlust durch Wasserspeicherung verdeckt, der Gewichtsabfall erfolgt zusammen mit einer Diurese erst zu einem späteren Zeitpunkt Nachdem die Gefahr eines Rückfalles in die alten Eßsitten zu Beginn der Behandlung ohnehin groß ist, kann man zwecks Wassermobilisierung anfangs kleine Dosen eines Schilddrüsenpräparates (nicht beim adipösen Diabetiker), in hartnäckigen Fällen sogar Salyrgan geben

Im Verlauf der Abmagerungskur schwinden die Symptome der Fettsucht rasch am raschesten der Kopfschmerz Der Patient fühlt sich in der Regel viel wohler Leider wird ihm oft gesagt, daß er schlecht aussähe Tatsächlich kann er älter wirken, da durch die Abnahme des Fettes Hautfalten entstehen Darauf sollte vor der Abmagerungskur hingewiesen werden Massage der Haut zur Verbesserung ihrer Elastizität ist angezeigt, wo dies nicht ausreicht, kann bei Bedarf die Hilfe des plastischen Chirurgen in Anspruch genommen werden Gelegentlich tritt während der Abmagerung ein Haarausfall auf, der vorübergeht Im Gefolge der Therapie normalisiert sich häufig der Blutdruck, Digitalistherapie der muskulären Herzinsuffizienz kann unnötig werden, eine Glucosurie verschwinden, ein Diabetes sich bessern Die Prognose der Patienten die nach Fettsucht wieder Normalgewicht haben, hängt von der Dauer der Fettsucht und der dadurch hervorgerufenen irreversiblen Schäden ab Sie ist vermutlich als normal oder beinahe normal anzusehen *Um einem Rückfall in alte Eßsitten vorzubeugen, muß der Patient lange Zeit zur Kontrolle bestellt werden* Auch kleinen Gewichtszunahmen trete man energisch entgegen

Als appetitstörende *Droge* wurde früher die Ipecacuanha verwendet Heute kann man als *Unterstützung der Diät* Dexedrin Präparate oder andere appetithemmende Mittel geben Thyroxin mobilisiert Gewebswasser; stoffwechselsteigernde Dosen wird man wegen der Nebenwirkungen (Herzklopfen, Tremor) nur selten geben Gelegentlich sind salinische Abfuhrmittel zur Behebung einer durch die geringe Nahrungs [illegible]

spätestens bei der nächsten Mahlzeit wieder eingeholt Ein Kuraufenthalt in einem Badeort ist ein unnötiger Luxus, sinnvoller ist der Aufenthalt in einem Sanatorium wo der Patient im Kampf gegen seinen Appetit besonders unterstützt wird

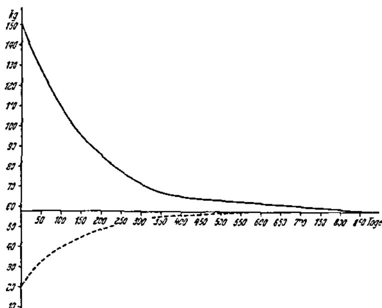


Abb 20 *Verhalten des Korpergewichtes bei konstanter Nahrungszufuhr, gleichmaßiger Beschaftigung und gleichbleibendem Klima*

Unter diesen Bedingungen gilt

$$\frac{dG}{dt} = Z - k \cdot G^{2/3}$$

(G ist Korpergewicht, t Zeit, Z Nahrungszufuhr. Der Grundumsatz ist $k \cdot G^{2/3}$, der Gesamtumsatz $k'' \cdot k' \cdot G^{2/3} = k \cdot G^{2/3}$.) Eine mathematische Losung erfolgt durch

$$G = y^3$$

$$\frac{dG}{dt} = 3\,y^2 \frac{dy}{dt}$$

$$3\,y^2 \frac{dy}{dt} = Z - k\,y^2$$

$$\int \frac{3\,y^2\,dy}{Z - k\,y^2} = \int dt$$

Die einfachere graphische Losung sei an Hand des dargestellten Beispieles illustriert. Es sei f (Brennwert von 1 kg Fettgewebe) = 5000 Cal, die tagliche Zufuhr = 3000 Cal und k = 200. Dann ist

$$f \frac{dG}{dt}\,(\text{Cal}) = Z\,(\text{Cal}) - k \cdot G^{2/3}\,(\text{Cal})$$

$$\frac{dG}{dt} = \frac{Z}{f} - \frac{k}{f} \cdot G^{2/3}$$

$$= 0{,}6 - 0{,}04\,G^{2/3}$$

Wenn $\frac{dG}{dt}$ gleich Null ist, findet keine Gewichtsanderung statt, bei der angenommenen Person bei 58 kg Korpergewicht. (Die klinische Bedeutung dieses Gewichtes hangt von der Statur ab.) Fur jedes G kann $\frac{dG}{dt}$ berechnet werden. Die Abbildung zeigt, daß Gewichtsabnahme und -zunahme bei konstanter Diat keine geradlinigen Funktionen darstellen konnen. Fur jede Beschaftigungsart und Diat konnen analoge Kurven errechnet werden und erlauben die Abschatzung der voraussichtlichen Dauer einer Kur.

Magersucht

Definition

Die *Magersucht* ist die *krankhafte* Folge einer *calorisch unzureichenden Ernährung* Ihre Diagnose erfolgt aus dem niederen Korpergewicht *und* aus typischen Symptomen verursacht durch Calorienmangel Nicht alle Personen mit Untergewicht sind unterernährt Magerkeit ist nicht Magersucht wenn es vielleicht auch an der Grenze zwischen beiden fließende Übergänge gibt Es wurde bereits gezeigt (Tab 21) daß die Lebensaussichten magerer Personen im allgemeinen ausgezeichnet sind Die Prognose chronisch unterernährter Menschen ist dagegen schlecht Die Magersucht als Folge der Unterernährung steht den Mangelkrankheiten im engeren Sinne (Vitamine Eiweiß Minerale) gegenuber Letztere können im Gefolge calorisch unzureichender Diät auftreten Da der Mindestbedarf des erwachsenen menschlichen Korpers an essentiellen Nahrungsmitteln relativ klein ist und auch bei geringer Nahrungszufuhr gedeckt werden kann sind selbst in Hungerszeiten reine Formen der calorischen Unterernahrung wohl haufiger als man annimmt Trotzdem ist es noch nicht immer moglich die Folgen von Avitaminosen Hypoproteinosen und Calorienmangel vollständig voneinander zu trennen Am ehesten gelingt dies bei den Avitaminosen (Tab 38 39) weil diese Krankheiten häufig auch bei calorisch ausreichend ernährten Menschen beobachtet werden und durch die Zufuhr reiner Vitamine beim mangelernährten Kranken die Vitaminmangelerscheinungen rasch beseitigt werden konnen Die Symptome von Eiweißmangel und calorischer Unterernahrung sind beim Erwachsenen dagegen nur schwer zu trennen denn bei calorienmäßig hinreichender Ernahrung ist das Eiweißminimum (S 376) nach Abschluß des Wachstums sehr niedrig Beim [illegible]
[illegible]
[illegible] gelkrankheiten verschiedene Bedeutung haben werden im amerikanischen Sprachgebrauch Undernutrition und Malnutrition weitgehend synonym gebraucht

Pathogenese der Magersucht

Als Ursachen der Magersucht kommen Storungen der Nahrungsaufnahme der Resorption sowie Verbrauchssteigerungen in Frage

In Friedenszeiten ist in Mitteleuropa eine Storung des Appetits die häufigste Ursache mangelhafter *Nahrungsaufnahme* Dies gilt vor allem fur die beiden Magersuchten im engeren Sinn die Anorexia nervosa und die Simmondssche Kachexie Appetitstorungen sind außerdem häufige Folgeerscheinungen organischer und psychiatrischer Krankheiten (z B chronische Infekte Carcinome postencephalitische Zustände Depressionen) In vielen Ländern vor allem der Tropen ist die Ursache mangelnder Nahrungsaufnahme immer noch die Armut der Mangel an Lebensmitteln der Hunger Auch in Europa kommen Hungersnote aus bekannten Grunden periodisch vor

Ursache von *Resorptionsstorungen* sind chronische Diarrhoen unterschiedlicher Ätiologie mangelhafte Sekretion der Verdauungssäfte Anacidität Pancreaskrankheiten und atrophierende Krankheiten der Darmschleimhaut wie Sprue Auch chro

nische Unterernährung kann Resorptionsstörungen verursachen. Schlechtes Kauen allein führt nicht zu Resorptionsstörungen.

Ein großer *Mehrverbrauch* liegt bei der Lactation vor, in geringem Maße auch bei der Schwangerschaft. Die Appetitsregulation hält hier allerdings normalerweise Schritt; wenn Patientinnen in der Stillzeit abmagern, liegt gewöhnlich eine Störung der Nahrungsaufnahme vor, sei es durch intercurrierende organische Krankheiten, psychische Alterationen oder Armut. Die Abmagerung von Patienten mit Thyreotoxikose oder chronisch fieberhaften Krankheiten ist ebenfalls durch den Mehrverbrauch bestimmt, doch ist es unklar, warum hier die Appetitsregelung nicht eine Mehraufnahme veranlaßt. Die Magersucht eines unbehandelten schweren Diabetes ist durch den dauernden Glucoseverlust erklärlich, heute halten sich Diabeteskranke meist aus therapeutischen Gründen mager. Unklar ist die Genese der Carcinomkachexie sowie die Abmagerung bei Eingeweideparasiten. In der Regel sind dabei sowohl Grundumsatz (Wärmebildung) als auch Stuhlbeschaffenheit (Resorption) normal, eine toxische Wirkung von Zerfallsprodukten, pathologischen endogenen Substanzen oder Erregergiften führt hier wohl zu einer Appetitsstörung. Häufig treten psychische Momente hinzu.

Klinik der Magersucht

Die letzten Kriege haben leider reichlich Material zu ausgezeichneten Beschreibungen der Magersucht geliefert (158, 159, 160, 160a, 160b, 160c, 160d). Im Mittelpunkt der Beschwerden stehen in der Regel Lustlosigkeit, Mangel an Energie und Müdigkeit. Die Erscheinung der Patienten ist typisch: Das Aussehen wird durch vorstehende Backenknochen, eingezogene Zwischenrippenräume, scharf abgezeichnete Beckenknochen, vorspringende Dornfortsätze der Wirbelsäule, eine Betonung der Knochen der Schulterhöhe und tief eingezogene Höhlen über Schlüsselbein und Brustbein bestimmt. Bei fortgeschrittenen Fällen mit extremer Abmagerung sehen die Glieder skelettiert aus, die Gelenke sind dann sehr prominent. Die Haut der Patienten ist in der Regel gelblich-blaß, trocken und kalt, bei Kälte wird sie leicht cyanotisch. Häufig findet man fleckige, schmutzige Pigmentierungen, an Oberarm und Oberschenkel kann man eine Folliculose beobachten. Die Hautfalten sind sehr dünn. Im jugendlichen Alter wird das Wachstum eingeschränkt. Haltung und Gang sind charakteristisch, Körper und Arme hängen dabei nach vorn über, der Kopf ist auf die Brust gesenkt, die Knie sind immer leicht gebeugt. Unterernährte frieren viel auf Grund ihrer niedrigen Hauttemperatur. Häufig ernähren sie sich flüssigkeitsreich und haben ein großes Harnvolumen. Diarrhoe mit Atrophie der Drüsen der Darmwand tritt hinzu, und „Diarrhoe und Polyurie sind vielleicht die am meisten demoralisierenden Seiten des Spätstadiums einer Hungersnot" (McCance (160d)).

Der Gesamtstoffwechsel ist in vielen Fällen subnormal, Erniedrigungen des Grundumsatzes bis —50% sind beobachtet worden, Werte unter —30% allerdings nur in [illegible] Fällen [illegible] festgestellt [illegible] experimentelle Unterlagen. Der Urin ist normal. Das Plasmaeiweiß ist nur wenig verringert. Eine Veränderung des Albumin/Globulin-Quotienten gehört zum Bild des Eiweißmangels. Höchstens die γ-Globuline sind beim Calorienmangel leicht vermindert. Der Blutzucker ist erniedrigt. *Glucosebelastungskurven sind anomal flach,* zei

gen aber bei Doppelbelastung nach STAUB den angeblich diabetischen, erhöhten zweiten Gipfel. Von einigen Autoren wird beschrieben, daß die oralen Kurven flach, die intravenösen normal sind. Außer in Fällen mit Diarrhoe scheint dies aber nicht vorzukommen. Im übrigen hängt die Glucosetoleranz stark vom Grad der Unterernährung ab (GÜLZOW (162)). Phosphorlipoide und Cholesterin im Plasma sind normal oder erniedrigt, das Neutralfett kann aber hoch sein (S. 599).

Am Kreislauf findet man eine Hypotonie, Sinusbradycardien bis 30 bei Ruhe, Niedervoltagen und Nodalrhythmen werden beobachtet. Der Venendruck und der Kapillardruck sind niedrig. Das Herzzeitvolumen ist klein. Durch den trägen Kreislauf entstehen Thrombosen in den Venen des Oberschenkels und den Iliacae, die zu Lungenembolien mit Infarkten und Sekundärcavernen führen können. Das Plasmavolumen ist meist normal, der Thiocyanatraum ist aber häufig relativ vergrößert, bezogen auf das Soll Gewicht, ist er normal. Ödeme können im Zusammenhang mit einer Hypoproteinämie entstehen, bei rein calorischer Unterernährung werden sie nicht beobachtet, sie sind eher die Folgen der Eiweißmangelernährung. Der oft postulierte Zusammenhang zwischen Hypalbuminämie und Hungerödem besteht nicht, die tatsächlichen Gründe für das Auftreten einer Wasserretention bei Unterernährung konnten bislang nicht gefunden werden (162a). Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigen fast nie Ödeme. Es besteht eine geringgradige macrocytäre Anämie, eine Leucopenie. Der Cholesteringehalt der Erythrocyten ist nieder, die Senkungsgeschwindigkeit normal. Fortgeschrittene Fälle zeigen eine geringe Infektresistenz, doch scheint diese ein Spätsymptom zu sein. Die Morbidität und Mortalität an Tuberkulose sind aber eindeutig erhöht. Hautproben auf Tuberkulose können, bei bestehender Infektion, negativ ausfallen. Die Bildung von Antikörpern bei der Unterernährung ist eine problematische Frage. Die Mehrzahl der Beobachter ist der Meinung, daß sie bei Unterernährung nicht oder nur sehr spät leidet. Eine Anfälligkeit der Unterernährten gegen Pyodermien und Dysenterie wird beschrieben. Andere Untersuchungen haben keine besondere Anfälligkeit gegen die gewöhnlichen Infektionskrankheiten, mit Ausnahme der Tuberkulose, ergeben. Diese Diskrepanz kann vielleicht dadurch erklärt werden, daß die Umstände der Unterernährung oft auch schlechte hygienische Bedingungen schaffen. Der Verlauf der Infektionskrankheiten bei Unterernährung kann ungewöhnlich sein, Fieber wird oft vermißt. Auch die Wundheilung verläuft langsam. Die Reflexe sind stark abgeschwächt, fehlen aber selten ganz, die Koordination bleibt erhalten. Ohnmachtsanfälle sind häufig, aber von kurzer Dauer. Eine Trägheit des vegetativen Nervensystems zeigt sich an den verminderten Reaktionen auf Atropin oder Picrotoxin. Sogenannte „Zwischenhirnproben" wie Wasserteste, Salzbelastungen und Zuckertoleranzkurven können pathologisch sein. Diese Veränderungen kommen auch bei sicher sekundären oder psychogenen Magersuchten vor und sind deshalb pathogenetisch bedeutungslos.

Von besonderem Interesse sind die psychischen Veränderungen. Der Geist ist gewöhnlich klar und die Schärfe der Sinne und des Verstandes bleibt erhalten. Es besteht aber in der Regel eine Interesselos[illegible]

sichtslosigkeit im Drang nach Nahrungsmitteln, die selbst nach Wiedereintritt normaler Verhältnisse fortbestehen kann.

Nicht eigentlich zur Magersucht gehörig, ihr jedoch nahe verwandt, sind die Dystrophien, d. h. Krankheiten, die durch Mangel an einem der Nährstoffe entstehen

Während die Dystrophien beim Erwachsenen meist eine Komplikation der calorischen Unterernährung darstellen (einige Symptome, wie Dyspigmentierungen, Ödeme, Verschiebung des Albumen Globulin Quotienten wurden bereits genannt), kommt sie beim Kinde auch bei calorisch zureichender Ernahrung vor Die klinisch bedeutsame Form der Dystrophie ist die durch Eiweißmangel hervorgerufene Von ihrem ersten Beschreiber, CZERNY, wurde sie *Mehlnahrschaden* genannt, weil sie bei Kleinkindern auftritt, die nach der Entwöhnung fast ausschließlich mit in Wasser gekochtem Mehl mit oder ohne Zusatz von Butter oder Salz, ernährt werden CZERNY hat bereits vermutet, daß ein Mangel an tierischem Eiweiß im Mittelpunkt der Pathogenese steht, eine Vermutung, die durch die ausgedehnten therapeutischen Versuche von FRONTALI inzwischen bewiesen ist (163)

Die Symptome der Eiweißmangeldystrophie (*Hypoproteinose* nach FRONTALI) sind Hemmung des Großenwachstums, Ödeme, trophische Veranderungen der Haut (Dyspigmentierungen) und der Haare, Diarrhoe mit Appetitlosigkeit, Abnahme der Fermentaktivitat im Duodenalsaft auf Grund einer Schädigung des exokrinen Pancreas, eine Verfettung der Leber, die bei unbehandelten Fällen in eine Cirrhose ubergehen kann, eine normocytare, manchmal macrocytäre Anamie mit Erythroblastose des Knochenmarks, eine starke Hypoproteinämie, die vor allem durch eine Verringerung des Albumins, daneben auch der α und β Globuline hervorgerufen wird, während die γ Globuline nur wenig betroffen sind, eine deutliche Verminderung der Gesamtelektrolytkonzentration, eine Vergroßerung des extracellularen Flussigkeitsraumes und zuletzt aber klinisch sehr wichtig, eine hochgradige Apathie, die nur bei großeren Kindern von Perioden starker Reizbarkeit unterbrochen werden soll

Neben diesen konstanten Symptomen des Eiweißmangels finden sich, je nach der Herkunft der Kohlenhydratnahrung noch Avitaminosen (z B Pellagra in Maislandern Beri Beri in Reislandern), daneben kommen, vor allem in den Tropen, auf Grund der Resistenzschwäche vielerlei chronische Infektionen vor, die das klinische Bild ebenfalls stark beeinflussen konnen Die Hypoproteinose bei den farbigen Rassen wird, moglicherweise auf Grund eines Vitaminmangels (B_6 ?), haufig, wenn auch nicht regelmaßig, von Pigmentverlust begleitet, dieses Syndrom wird in der neueren Literatur als *Kuashiorkor* bezeichnet

Sonderformen der Magersucht

Die *Anorexia nervosa*, 1868 erstmals von SIR WILLIAM GULL beschrieben, ist die Folge mangelhafter Nahrungsaufnahme auf Grund eines krankhaften Gemutszustandes Die Krankheit betrifft ausschließlich Frauen und beginnt meistens vor dem zwanzigsten Lebensjahr Trotz der Abmagerung sind viele Patientinnen uberraschend aktiv und stehen dadurch bei ihrer Umgebung im Ansehen großer Tuchtigkeit Die Symptome sind mit den oben beschriebenen der Magersucht identisch, Amenorrhoe tritt fruh ein, sie ist die wichtigste endokrine Veranderung (164a) und wird in allen Fallen beobachtet Obstipation, Erbrechen, Nausea kommen vor Der Verlauf hangt vom Grad der Unterernährung ab Bei manchen Patientinnen verläuft das Leiden progressiv, wobei intercurrierende Infekte oder Marasmus dem Leben ein Ende setzen konnen Meist ist die Prognose nicht so ernst und der Gewichtsverlust schreitet, nachdem er ein gewisses Maß erreicht hat, nicht weiter fort Therapieerfolge kommen

vor (Abb 21, 22) Auch psychiatrisch betrachtet bietet die Krankheit ein typisches Syndrom (164) Die verringerte Nahrungszufuhr ist nicht immer die Folge eines Appetitmangels, gelegentlich wird die Nahrungsaufnahme trotz starken Hungers aus irgendwelchen Motiven eingestellt Die Untersuchung deckt oft gefuhls und kontaktarme Personlichkeiten auf, anamnestisch findet man uberbesorgte Eltern, meist die Mutter, neben einer starken Bindung der Patientin an den uberbesorgten



Abb 21 *Anorexia nervosa bei einer 21jahrigen Frau* (Schwierigkeiten mit der Schwiegermutter im Haushalt)



Abb 22
Die gleiche Frau wie in Abbildung 21 nach Beseitigung der Appetitsstorung

Elternteil der insgeheim aber auch angefeindet werden kann Es bestehen Minderwertigkeits und Abhängigkeitsgefuhle gleichzeitig mit einem starken Drang zur Unabhängigkeit Besserung der psychiatrischen Symptome mit Anpassung an die Umwelt und Normalisierung des Gewichtes kommen ebenso häufig vor wie ein chronischer Verlauf ohne wesentliche Anderung Die Therapie der Krankheit muß in erster Linie psychotherapeutisch sein und der Patientin den Kontakt mit einer stabilen ärztlichen Personlichkeit ermoglichen Stationäre Aufnahme zum Zwecke der Unterbrechung der häuslichen Situation kann notig werden In schweren Fallen ist Sondenernährung angezeigt ACTH und Cortison sollten wegen ihrer appetitanregenden Wirkung versucht werden Differentialdiagnostisch muß die Anorexia nervosa von den anderen psychogenen Magersuchten abgegrenzt werden Dazu dienen der Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes und die Amenorrhoe

Durch die Zerstörung des Vorderlappens der Hypophyse *entsteht das Bild des Panhypopituitarismus* Seine häufigsten Folgen sind hypopituitäres Myxödem Verlust von Geschlechtsfunktionen und Libido Asthenie und später Symptome der Addisonschen Krankheit Ein kleiner Teil der Fälle geht mit schwerer Magersucht einher (Abb 23) Die häufigste Ursache des Panhypopituitarismus ist eine Nekrose



Abb 23 *Hypophysare Kachexie* 24jähriges Mädchen 22 8 kg

der Hypophyse post partum die hauptsächlich nach schweren Geburten mit starken Blutungen beobachtet wird Bei diesem Krankheitsverlauf kommt Kachexie nicht oder sehr spät vor (SHEEHAN (165)) und manche Autoritäten trennen deshalb ein eigenes *Sheehansches Syndrom* (*Hypopituitarismus ohne Kachexie*) vom Bild der *Simmondsschen Krankheit* (mit Kachexie) ab Die Ursache der Kachexie ist unklar Experimentell kann sie durch Hypophysektomie nicht erzeugt werden Als wahrscheinlichste Erklärung kommen Läsionen *im Zwischenhirn bei posttraumatischen Erkrankungen* (Abb 24) oder die Folgen der sekundären Addisonschen Krankheit in Frage Die Krankheit beginnt als Myxödem und gibt den Patienten zunächst ein gedunsenes Aussehen bald darauf erloschen Menses und Libido die Körperhaare fallen aus Der Hypoadrenocorticismus tritt erst später auf Addisonkrisen kommen vor Tritt die Kachexie dazu so wird das Bild weitgehend von ihr beherrscht Das Kopfhaar wird dünn die Zähne brechen ab die trockene elfenbeinfarbige Haut täuscht frühzeitige Vergreisung vor Der Verlauf von hier aus ist progredient Hunger und Durst fehlen völlig und die Patienten gehen an ihrer Kachexie im Coma zugrunde Die Differentialdiagnose ist anfänglich mit Hilfe des Verhaltens von Grundumsatz und Menses sowie des Blutzuckers einfach bei starker Abmagerung werden diese Zeichen aber unsicher, da sie auch die Folgen schwerer Unterernährung sein können Am ehesten hilft dann noch das Verhalten von Haaren und Zähnen sowie die typische Anamnese Eine niedere Corticoidausscheidung ist von fraglicher Signifikanz Die Unterscheidung von der Anorexia nervosa stützt sich auf deren psychiatrische Symptomatik und



Abb 24 *Hypophysare Kachexie* — 32jähriger Mann Im Krieg verschüttet Bei Autopsie vollständige Atrophie der Hypophyse

von Anfang an indiziert. Mit ACTH und Cortison werden gute Erfolge erzielt. Addisonkrisen müssen mit Glucose, Kochsalz und Desoxycorticosteronacetat behandelt werden. Bei Abmagerung muß eine allgemeine Magersuchttherapie eingeleitet werden. Auch ohne Abmagerung ist die Prognose fraglich.

Die von SIMONS (166) zuerst beschriebene *Lipodystrophie* geht mit Schwund des Fettgewebes des Oberkörpers einher, während vom Becken an abwärts der Fettansatz normal ist. Die Krankheit betrifft ausschließlich Frauen und beginnt in der Regel im Kindesalter, kann aber auch später erscheinen. Der Fettschwund setzt im Gesicht ein und ergreift nacheinander Hals, Thorax und Abdomen. Da die Krankheit nicht notwendigerweise progressiv ist, kann gelegentlich nur das Gesicht befallen sein, dessen Skelettierung mit dem starken Hervortreten des Musculus zygomaticus (Abb. 25) als besonders charakteristisch gilt. Fälle mit hyperkinetischen Syndromen sind beschrieben und legen den Gedanken nahe, die Lipodystrophie unter die trophischen Störungen einzureihen. In der Regel ist das Nervensystem aber nicht betroffen. Eine Therapie der Krankheit gibt es nicht. Mast führt zu Fettablagerung in den nicht betroffenen Körperpartien. Mit der regionären Fettsucht ist die Lipodystrophie von SIMONS ätiologisch nicht verwandt, da bei der Lipodystrophie der Fettschwund der oberen Körperhälfte selbst bei starkem Fettansatz an der unteren nicht zu beeinflussen ist, während die regionäre Fettsucht an der oberen Körperhälfte zwar keinen Fettansatz, aber immerhin ein normales Fettpolster aufweist. Außerdem werden bei der regionären Fettsucht keine neurologischen Symptome beobachtet.

Die *neurale Magersucht* ist eine trophische Störung des Fettgewebes bei Krankheiten des zweiten motorischen Neurons.

Therapie der Magersucht

Die Therapie der Magersucht liegt nicht immer in der Hand des Arztes; oft kehrt nach Beseitigung wirtschaftlicher oder seelischer Schwierigkeiten der Appetit von selbst zurück. Die Überwindung der Abneigung gegen das Essen ist eine Frage der Psychotherapie, vom guten Zureden für Schwerkranke bis zur sorgfältigen Exploration und Aussprache bei der Anorexia nervosa. Sind Appetitreste vorhanden, so kann durch Verwendung geeigneter calorienreicher Nahrungsmittel die Aufnahme gesteigert werden. Auch ACTH und Cortison gelegentlich auch Thyroxin regen vermehrte Nahrungsaufnahme an. In besonders fortgeschrittenen Fällen muß zur Sonde gegriffen werden. Manchmal kommt der Appetit bereits nach der ersten Gewichtszunahme, meist bedarf es einer dauernden psychotherapeutischen Wachsamkeit, und Versager sind auch nicht selten. Sogenannte appetitanregende Mittel sind



Abb. 25. *Lipodystrophia progressiva* SIMONS. 45jährige Frau.

meistens wirkungslos konnen aber versucht werden (Vitamin B_1, Chinin Tinktur *Aperitife, Arsen und Strychnin) Zum Zweck der Überwindung des toten Punktes* ist auch der Gewichtsanstieg nach DOCA brauchbar, die Insulinmastkur ist dagegen von geringem Wert

Bei der Wiederernährung Magersuchtiger muß mit der naturlichen Tendenz des Korpers, uberschussige Energie als Fett zu speichern, gerechnet werden Allzu reichliche Calorienzufuhr ist nicht angezeigt Der Aufbau von Korpereiweiß wird durch leichte aktive Übungen der gesamten Muskulatur angeregt So bald wie moglich sollen die Patienten aufstehen und sich korperlich betätigen Zum Ausgleich moglicherweise *vorhandener Vitaminmangelstorungen gebe man anfangs Vitamine Die Diat muß* eiweißreich sein und soll anfanglich wenig Kochsalz enthalten Am zweckmaßigsten steigert man die Calorienzufuhr anfangs nur wenig und verteilt die Kost auf mindestens funf bis sechs Mahlzeiten täglich Keinesfalls darf die Calorienzufuhr mehr betragen als dem Soll Gewicht des Patienten entspricht Wie gezeigt (Abb 20), kann damit das Normalgewicht erreicht werden Der Beginn einer positiven Calorienbilanz kann mit einem Gewichtsverlust durch Ödemausschwemmung einhergehen Eine vollständige Erholung von einem Zustand der Unterernahrung dauert viele Monate, raschere Gewichtszunahmen sind nur Fettansatz

Bei stark ausgehungerten Patienten laßt sich die parenterale Therapie gelegentlich nicht vermeiden Gerade bei solchen Patienten besteht wegen der schlechten Situation des Kreislaufes die Gefahr der Dekompensation Die Infusion von Glucose soll deshalb langsam und unter laufender Kontrolle geschehen Eine Steigerung der Frequenz (normale Frequenzen konnen bei Magersuchtigen bereits relative Tachycardien sein) Rhythmusstorungen Dyspnoe und venose Stauung sind schlechte Zeichen und erfordern Herztherapie durch Digitalis Liegt durch Mangel an Vitamin B_1 gleichzeitig eine Beri Beri vor so ist ein bis zwei Tage vor Beginn der Infusionen eine Vorbehandlung durch parenterale Zufuhr des Vitamins oder von Cocarboxylase zweckmaßig Die Zufuhr von Aminosäuren ist im allgemeinen nicht angezeigt, da sie Anorexie hervorrufen kann Eine Ausnahme bilden die reinen Hypoproteinosen, bei denen die Verabreichung von Casein oder Aminosauren die Therapie der Wahl darstellt Bluttransfusionen oder Eiweißinfusionen nutzen nichts da ihr Eiweiß nur langsam abgebaut und der Zellernährung dienstbar gemacht wird Die parenterale Fettbehandlung ist noch im Versuchsstadium (166a) Die Reaktionen des unterernährten Organismus auf Atropin Pilocarpin und Adrenalin sind trage und treten nur bei hoheren Dosen ein Die Reaktion auf Insulin ist nicht einheitlich Starke Hypoglykamien werden ebenso beobachtet wie Insulinunempfindlichkeit

Manche Patienten mit Hypertonie konnen durch Unterernährung entscheidend gebessert werden Bei diesen laßt man das Untergewicht bestehen selbst wenn es gewisse Beschwerden verursacht Muß aus irgendwelchen Grunden eine Gewichtszunahme erzielt werden so ist nur eine äußerst langsame Nahrungsmehrzufuhr gestattet Bei sorglosem, aber nicht einmal ubermäßig raschem Wiederaufbau sind schwere Verschlimmerungen der Hypertonie beobachtet worden

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

KRUMMACHER O Erg Physiol 5 (1906) 746 — LIEBEN F Geschichte der Physiologischen Chemie Leipzig Wien 1935 — LUSK G Endocrinology and Metabolism 3 Band New York 1922 — THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten Munchen 1929 — LUSK G The Elements of Science of Nutrition 4 Auflage Philadelphia 1936 —
Erganzungswerk 2, S
and Disease 3 Aufla
Disease 3 Auflage I
Growth and Form Oxford 1945 — PETERS J P, und VAN SLYKE D D Quantitative Clinical ore 1946 — DUNCAN G G
Disease YNEARSON E H und GASTINEAU CHOEN R Die Ernahrung
Berlin und Magersucht In Hand
buch de

Einzeldarstellungen

1 LAVOISIER A Sur la respiration des animaux et sur les changements qui arrivent à l air en passant par leur poumon Paris 1777 Siehe auch Gesammelte Werke 2 Band Paris 1862 — 2 LAVOISIER A und LAPLACE P S DE Acad Sci 1780 379 — 3 LIEBIG J v Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie Braunschweig 1842 — 4 BIDDER F W und SCHMIDT C Die Verdauungssafte und der Stoffwechsel Leipzig 1852 — 5 VOIT C v Zschr Biol 2 (1866) 6 189 — 6 PETTENKOFER M v und VOIT C v Zschr Biol 2 (1866) 459 — 7 VOIT C v Munch med Wschr 49 (1902) 233 — 8 RUBNER M v Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernahrung Leipzig Wien 1902 — 9 LOEWY A In Oppenheimers Handbuch der Biochemie 4 Band S 1 279 Jena 1911 — 10 ZUNTZ N und SCHUMBURG H Studien zu einer Physiologie des Marsches Berlin 1901 — 11 LEHMANN C MULLER F MUNK I SENATOR H und ZUNTZ N Virchows Arch path Anat 131 Suppl (1893) — 12 DUBOIS E F Basal Metabolism in Health and Disease 3 Auflage Philadelphia 1936 — 13 CATHCART E P und CUTHBERTSON D P J Physiol 72 (1931) 349 — 14 GREGG D E J Nutrit 4 (1931) 385 — 15 KRZYWANEK F W Biochem Zschr 159 (1925) 507 — 16 RAPPORT D J Biol Chem 60 (1924) 497 — 17 KRISS M und MILLER C J Nutrit 8 (1934) 669 — 18 LUSK G Science of Nutrition 4 Auflage Philadelphia 1928 — 19 MCCLELLAN W S SPENCER H J und FALK E A J Biol Chem 93 (1931) 419 — 20 MAGNUS LEVY A Von Noordens Handbuch 1 (1901) 192 — 21 PETERS J P und VAN SLYKE D D Quantitative Clinical Chemistry Interpretations 1 Band 2 Auflage Baltimore 1946 — 22 JOHNSTON M W und NEWBURGH L H J Clin Invest 8 (1930) 147 21 (1942) 357 — 23 GILLIGAN D R und EDSALL G J Clin Invest 14 (1935) 659 — 24 LAVIETES P H J Clin Invest 14 (1935) 57 — 25 GAGGE A P HERRINGTON L P und WINSLOW C A Amer J Hyg 26 (1937) 84 — 26 WINSLOW C A HERRINGTON L P und GAGGE A P Amer J Physiol 120 (1937) 1 — 27 HELLER H und SCHWARZ A Zschr
Arch exper Path Phar
Sc Torino 14 (1878) —
A E Biochem Zschr 72
— 32 MITCHELL H H und HAMILTON T S J Biol Chem 178 (1949) 345 — 33 MAGNUS R Arch exper Path Pharmakol 19 34 BACHL
M Zschr Biol 5 (1869) 61 — 35 ALBANESE
A A DAVIS V I LEIN M und 1189 —
PRAUSNITZ W Zschr Biol 8 Biol 20
(1884) 340 — 39 RIEDER H Zschr Biol 20 (1884) 378 — 40 LISSAUER M Arch Hyg 58 (1906) 145 — 41 HILL L und BLOOR W R J Biol Chem 53 (1922) 171 — 42 SPERRY W M und BLOOR W R J Biol Chem 60 (1924) 261 — 43 HILL A V LONG C N H und LUPTON H Proc Roy Soc London Biol Sc 96 (1924) 438 97 (1924) 84 — 44 ROSENBAUM J D J Clin Invest 21 (1942) 735 — 45 HASTINGS A B Pers Mitteilung an (44) — 47 ATWATER W O und ROSA E B Report Storrs Agricult Exper Stations (189) — 48 ATWATER W O und BENEDICT F G Carnegie

Institution of Washington Publication 42 (1905) — 49 LUSK G Arch Int Med Chicago 15 (1915) 793 — 50 TISSOT J J physiol path gen Paris 6 (1904) 688 — 51 BOOTHBY W M und SANDIFORD I Laboratory Manual of the Technique of Basal Metabolic Rate Determination Philadelphia 1920 — 52 DOUGLAS C G J Physiol 42 (1911) 17 — 53 BENEDICT F G Dtsch Arch klin Med 107 (1912) 156 — 54 BENEDICT F G Boston Med Surg J 178 (1918) 667 — 55 ROTH P Boston Med Surg J 186 (1922) 457 491 — 56 KROGH A Wien klin Wschr 35 (1922) 290 — 57 KNIPPING H W Zschr exper Med 53 (1926) 1 57 (1927) 314 — 58 HARRIS J A und BENEDICT F G Carnegie Institution of Washington Publication 279 (1919) S a erste Auflage dieses Lehrbuches und Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden 4 Band Berlin 1924 — 59 BOOTHBY M W und SANDIFORD I J Biol Chem 54 (1922) 767 — 60 KROGH A Boston Med Surg J 189 (1923) 313 — 61 KREBS H A Biochim biophysica acta N Y 4 (1950) 249 — 62 BENEDICT F G und BENEDICT C G Proc Nat Acad Sci 10 (1924) 495 — 63 HOSSLIN H v Arch Physiol (1888) 323 — 64 FRANK O und VOIT F Zschr Biol 42 (1901) 309 — 65 BRODY S Bioenergetics and Growth New York 1945 — 66 KLEIBER M Proc Soc Exper Biol Med N Y 48 (1941) 419 Physiol Rev Baltimore 27 (1947) 511 — 66a SCHELLING H v Ann N Y Acad Sc 56 (1954) 1143 — 67 KUNKEL H O und CAMPBELL J E jr J Biol Chem 198 (1952) 229 — 68 ROSENTHAL O und DRABKIN D L J Biol Chem 150 (1943) 131 — 69 MAURER W Personliche Mitteilung — 70 PFAUNDLER M v Zschr Kinderhk 14 (1916) 1 S a Korpermaßstudien an Kindern Berlin 1916 — 71 BENEDICT F G Amer J Physiol 41 (1916) 275 — 72 MEEH K Zschr Biol 15 (1879) 425 — 73 DUBOIS D und DUBOIS E F Arch Int Med 17 (1916) 863 — 74 AUB J C und DUBOIS E F Arch Int Med 19 (1917) 823 — 75 BOOTHBY W M BERKSON J und DUNN J E Amer J Physiol 116 (1936) 468 — 76 LEWIS R C DUVAL A M und ILIFF A J Pediatr St Louis 23 (1943) 1 — 77 FLEISCH A Helvet med acta 18 (1951) 23 — 78 ZUNTZ N und LOEWY A Biochem Zschr 90 (1918) 244 — 79 GESSLER H Pflugers Arch Physiol 207 (1925) 370 — 80 LAUTER S Dtsch Arch klin Med 150 (1926) 315 — 81 CUTHBERTSON D P Biochem J London 23 (1929) 1328 — 82 GRIFFITH F R jr Physiol Rev Baltimore 31 (1951) 151 — 83 MEANS J H AUB J C und DUBOIS E F Arch Int Med 19 (191) 832 — 84 HIGGINS H L und MEANS J H J Pharmacol Exper Therap Baltimore 7 (1915) 1 — 85 DILL D B EDWARDS H T und FORBES W H Amer J Physiol 109 (1934) 118 — 86 RICHARDSON H B Physiol Rev Baltimore 9 (1929) 61 — 87 HIGGINS H L J Pharmacol Exper Therap Baltimore 9 (1917) 441 — 88 LOEWY A und ZONDEK H Dtsch med Wschr 47 (1921) 1387 — 89 NEISSER E Berliner klin Wschr 1 (1920) 461 — 90 PLUMMER H S J Amer Med Ass 80 (1923) 1955 — 91 ASTWOOD E B J Amer Med Ass 122 (1943) 78 — 92 MAGNUS LEVY A Berliner klin Wschr 32 (1895) 650 — 93 KROGH M und LINDBERG A L Act path microbiol Scand 9 (1932) 21 — 94 EDSALL G N England J Med 211 (1934) 385 — 95 MACHLE W und HATCH T F Physiol Rev Baltimore 27 (194) 200 — 96 HYNDMAN O R und WOLKIN J Amer Heart J 22 (1941) 289 — 97 THAUER R Erg Physiol 41 (1939) 607 THAUER R und ZOLLNER G Pflugers Arch Physiol 258 (1953) 58 s a im Gegensatz dazu WINSLOW C E A HERRINGTON L P und GAGGE A P Amer J Physiol 120 (1937) 288 — 98 ADOLPH E F und MOLNAR G W Amer J Physiol 146 (1946) 507 — 98a GAGGE A P und HERRINGTON L P Annual Rev Physiol 9 (1947) 409 — 99 Fur Zusammenfassungen siehe LAUTER S Dtsch Arch klin Med 50 (1926) 315 WILHELMJ C M Physiol Rev 15 (1935) 202 — 100 RUBNER M v Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 5 Band S 138 Berlin 1928 — 101 GRAFE E und KOCH R Dtsch Arch klin Med 106 (1912) 564 — 102 BENEDICT F G MILES W ROTH P und SMITH H M Carnegie Institution of Washington Publication 280 (1919) 25 — 103 MANN F C WILHELMJ C M und BOLLMANN J L Amer J Physiol 81 (1927) 496 — 104 BOOTHBY W M und SANDIFORD I J Amer Med Ass 81 (1923) 795 — 105 MARTIN C Lancet London 2 (1930) 561 617 673 — 106 RANSON S W Proc Ass Res Nerv Ment Dis Baltimore 20 (1950) 342 — 107 FOERSTER O Jb Psychiatr Neurol 52 (1935) 570 — 108 BARR D P und DUBOIS E F Arch Int Med 21 (1918) 627 — 109 DUBOIS E F J Amer Med Ass 77 (1921) 352 — [illegible] 493 —
109b W [illegible] Physiol
Rev I [illegible] 521 —
110b S [illegible] 136 —

110c Lyman C P und Chatfield P O Physiol Rev 35 (1955) 403 — 111 Bordier H Arch physiol Paris 10 (1898) 17 — 112 Montgomery H Physiol Rev Baltimore 34 (1954) 127 — 113 Talbott J H Dill D B Edwards H T Stumm E H und Consolazio W V J Industr Hyg 19 (1937) 258 — 113a Robinson S und Robinson A H Physiol Rev 34 (1954) 202 — 114 Talbott J H Ill Effects of Heat Modern Medical Therapy in General Practice Baltimore 1940 — 115 Ferris L B jr Blankenhorn M A Robinson H W und Cullen G F J Clin Invest 17 (1938) 249 — 115a Hegstedt D M Trulson M F und Stare F J Physiol Rev 34 (1954) 221 Allgemeine Ausfuhrungen am Beispiel des Weizens — 115b Lowry O H Physiol Rev 32 (1952) 431 — 115c Silberberg M und Silberberg R Physiol Rev 35 (1955) 347 — 116 Daily W M und Harrison T R Amer J Med Sc 215 (1948) 42 — 117 Food and Agriculture Organization of the UN No 5 (1950) — 118 Robinson P Lancet London 1 (1952) 52 — 119 Stokstad E L R Physiol Rev Baltimore 34 (1954) 25 — 120 Deitrick J E Whedon G D und Shorr E Amer J Med 4 (1948) 3 — 121 Oeder G Med Klin 6 (1910) 657 — 122 Lauter S und Terhederbrugge A Dtsch Arch klin Med 181 (1937) 181 193 183 (1938) 91 — 123 Zusammenfassung siehe Keys A und Brožek J Physiol Rev Baltimore 33 (1953) 245 — 124 Newman R W und White R M Zitiert von 123 — 125 Nylin G Acta med Scand Suppl 31 (1929) 1 — 126 Edwards D A W Clin Sc London 10 (1951) 317 — 127 Lesser G T Blumberg A G und Steele J M Amer J Physiol 169 (1952) 545 — 128 Muller F v Schweiz med Wschr 65 (1935) 1065 — 129 Brožek J Fed Proc 11 (1952) 784 — 130 Grafe E Dtsch Arch klin Med 133 (1920) 41 — 131 Boothby W M und Sandiford I J Biol Chem 54 (1922) 783 — 132 Neuenschwander Lemmer N Zschr exper Med 99 (1936) 395 — 133 Brobeck J R Amer J Physiol 143 (1945) 1 — 134 Adolph E F Amer J Physiol 151 (1947) 110 — 135 Heinbecker P und White H L Proc Soc Exper Biol Med N Y 49 (1942) 324 — 136 Brooks C McC Lambert E F und Bard P Fed Proc 1 (1942) 11 — 137 Hetherington A W und Ranson S W Anat Rec Philadelphia 78 (1940) 149 Amer J Physiol 136 (1942) 609 Endocrinology 31 (1942) 30 — 139 Anand B K und Brobeck J R Yale J Biol 24 (1951) 141 — 140 Tepperman J Brobeck J R und Long C N H Amer J Physiol 133 (1941) 468 — 141 Becker P F Handbuch der Inneren Medizin 5 Band 3 Teil Berlin Gottingen Heidelberg 1953 — 142 Veraguth O Erg Inn Med 31 (1927) 35 — 143 Danforth C H J Hered 18 (1941) 408 — 144 Albright F Parson W und Bloomberg E J Clin Endocr Springfield 1 (1941) 375 — 145 M Clugage H B Booth G und Evans F A Amer J Med Sc 181 (1931) 349 — 146 Newburgh L H und Conn J W J Amer Med Ass 112 (1939) [illegible] — 147 Stuhlfauth K Arztl Forschg Worishofen 11 (1951) 414 — 148 Mayer J Physiol Rev Baltimore 33 (1953) 472 — 149 Schoenheimer R und Rittenberg D J Biol Chem 114 (1936) 381 — 150 Eger W Medizinische Stuttgart 1954 01 3 — 151 Strang J M Amer J Med Sc 182 (1931) 69 — 152 Ingalls A M Dickie M M und Snell G D J Hered 41 (1950) 317 — 153 Dercum F X Amer J Med Sc 104 (1892 521 — 153a Cannon J F Ann Int Med 33 (1950) 1431 — 154 Falta W Die Erkrankungen der Blutdrusen Berlin 1928 — 154a Weber F P Brit J Dermat 47 (1935) 230 Hallahan J D und Klein T Ann Int Med 34 (1951) 11[illegible] — 155 Walker H C jr Arch Int Med 93 (1954) 951 — 156 Fisk E L Health Building and Life Extension New York 1923 — 157 Newburgh L H Physiol Rev 24 (1944) 18 — 158 Morgan H J Wright I S und van Ravenswaay A J Amer Med Ass 130 (1946) 995 — 159 Leyton G B Lancet London 2 (1946) 73 — 160 Bansi H W Klin Wschr 26 (1948) 396 358 — 160a Keys A The Biology of Human Starvation Minneapolis 1950 — 160b British Medical Research Council Special Report Ser No 2 (1951) — 160c Meiklejohn A P und Passmore R Annual Rev M[illegible] 2 (1951) 129 — 160d McCance R A Lancet 1953 739 — 161 Burger M In Handb d Inn Medizin 6 Band S 2 Berlin 1941 — 162 Glatzel M Zschr Inn Med 2 (19[illegible]) 91 — 162a Schnitker M A [illegible]
35 (1951) 69 — 163 Frontali G [illegible]
Exper Med 12 (1954) 305 — 164 [illegible]
Acta endocr 17 (1954) 200 — 165 [illegible]
18[illegible] Sheehan H L und Summe[illegible]
A Zschr Neurol 5 (1911) 29 [illegible]
[illegible]orens S W und Matthews [illegible]

Zwischenstoffwechsel

Von

Benno Hess

Biologische Oxydation

In der ersten Auflage des „Lehrbuches des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten" schreibt THANNHAUSER 1927 (11): „Die Pflanzen vermögen aus dem chemisch stabilen System von Kohlensäure und Wasser unter der Einwirkung von Licht Stoffe von erheblicher potentieller Energie zu erzeugen. Der tierische Organismus bezieht seine Energie aus der potentiellen Energie solcher hochmolekularer Stoffe, indem er sie wieder in Kohlensäure und Wasser zurückverwandelt. Das System der hochmolekularen Stoffe ist trotz ihrer großen potentiellen Energie chemisch sehr stabil. Diese Eigenschaft ist nötig, da sonst Energien frei würden, ohne daß sie für den Organismus erforderlich wären. Der molekulare Sauerstoff, der Sauerstoff der Atmosphäre ist nicht imstande, bei gewöhnlicher Temperatur mit Zucker, Aminosäuren und Fettsäuren in Reaktion zu treten. Nur bei sehr hohen Temperaturen würde sich der innere Widerstand, der sich der Reaktion mit Sauerstoff entgegensetzt, überwinden lassen. Der Zellstoffwechsel im Organismus vollzieht sich bei niederen Temperaturen. Hier muß der innere Widerstand, der sich der Reaktion dieser Substanzen mit Sauerstoff entgegenstellt, durch besondere Funktionen des Zellstoffwechsels überwunden werden. Diese Funktionen des Zellstoffwechsels werden durch Katalysatoren und Fermente ausgelöst. Sicherlich ist der oxydative Abbau eine Stufenreaktion, die durch die Wirkung auswählender Fermente gebahnt wird.

wi

de

energie wäre in dem von den Franzosen geprägten Begriffe „Ralentissement de la nutrition" gegeben, worunter sich die französischen Autoren (12) eine verringerte Fähigkeit, die Nahrung oxydativ abzubauen, vorstellen. Aus den tatsächlichen Befunden und den experimentellen Überlegungen der verschiedenen Forscher, die in diesem Kapitel zusammengetragen sind, ist diese Hypothese des Vorhandenseins einer konstitutionellen Oxydationsminderung als Krankheitsursache unwahrscheinlich."

Man weiß heute, daß, wie WIELAND (13) es vorausgesehen hat, das Nicotinsäureamid der Pyridinfermente den Metaboliten oxydierend Elektronen entzieht und die Elektronen in der sogenannten Atmungskette vom Nicotinsäureamid zu dem Alloxazin der gelben Fermente, von diesem weiter zu den Cytochromen und schließlich zum Eisen des sauerstoffübertragenden Warburgschen Atmungsfermentes transportiert werden. Dort reagieren sie mit dem molekularen Sauerstoff, der nur das Ferroeisen des Warburgschen Fermentes oxydiert. Beim Abtransport der Elektronen über die Reaktionskette zum Sauerstoff wird die potentielle Energie der Brennstoffe stufenweise freigesetzt und durch Phosphorylierungen in eine andere chemische Energieform übergeführt (Atmungskettenphosphorylierung). Diese wichtige energieliefernde Oxydationskette ist die *Zellatmung*. Sie benötigt den molekularen Sauerstoff zum Auffangen der Elektronen.

Eine andere energieliefernde Reaktionskette ist die *Glykolyse*, welche die Zellen kurzfristig mit Energie beliefern kann, aber keinen Sauerstoff verbraucht. Zellatmung

und Glykolyse sind die treibenden Kräfte des ständig fließenden Stoffwechsels Sie ermöglichen die energieerfordernden Reaktionen, bei denen biochemische oder physiologische Arbeit geleistet wird Es gibt auch Reaktionen, bei denen zwar Energie frei wird, jedoch nicht ausgenutzt werden kann Sie spielen quantitativ keine große Rolle Es sind die Hydrolysen der Fette, Eiweißstoffe und Polysaccharide, d h die vorbereitenden Reaktionen, bei denen die eigentlichen Brennstoffe des Stoffwechsels entstehen

Im Jahre 1927 war noch nicht zu erkennen, daß es Krankheiten gibt, deren Wesen „eine krankhafte Abartung der Oxydationsenergie" ist Heute weiß man, daß die Mangelerscheinungen der meisten B Vitamine und die Schilddrüsenüber und unterfunktion Folgen der Schädigung der biologischen Zelloxydation sind Auch für die Entstehung der Krebszelle nehmen manche Autoren Zusammenhänge mit einer Störung der Zellatmung an

Mechanismus der biologischen Oxydation

Die Anzahl der vom Organismus chemisch verwertbaren Strukturen ist überaus groß MEYERHOF (14) hat daher angenommen, daß die Nahrungsenergie in eine Universalform der chemischen Energie umgewandelt wird, die von allen Zellen für alle Zellfunktionen verwertet werden kann Dieser Umwandlungsmechanismus besteht *aus den sogenannten vorbereitenden (hydrolytischen) und energieliefernden, oxydierenden Reaktionen* Die Universalform der chemischen Energie in der Zelle ist, wie LIPMANN (15) und KALCKAR (16) gezeigt haben, das sogenannte *energiereiche Phosphat*

Die Mechanismen der biochemischen Energieumwandlung und -verwertung beruhen auf zwei Prinzipien, dem Prinzip der energetischen Kopplung biochemischer Reaktionen und dem Prinzip der Standardquantitäten Das Prinzip der *energetischen Kopplung* ist von MEYERHOF (14) am Beispiel der Gärung zum ersten Male aufgezeigt worden Es besagt, daß die bei spontan ablaufenden, sogenannten energieliefernden Reaktionen auftretenden Energien dazu benutzt werden, energieerfordernde, nicht spontan ablaufende Reaktionen zu ermöglichen Die Lehre der Thermodynamik sagt, daß bei einem Prozeß die sich ändernde innere Energie (ΔU) aus der sogenannten freien Energie (ΔF) und der Reaktionsentropie ($T \Delta S$) (T ist absolute Temperatur ΔS die Entropieänderung) zusammengesetzt ist

$$\Delta U = \Delta F + T \Delta S$$

ΔU	ΔF	$T \Delta S$
Änderung der inneren Energie eines Systems	Änderung der freien Energie	Änderung der Entropie (thermische Energie)

Wenn der erste Hauptsatz der Wärmelehre die Umwandelbarkeit einer Energieform in eine andere bejaht, so schränkt der zweite Hauptsatz diese Möglichkeit ein, denn nur ein Teil der inneren Energie (ΔU) des Systems kann bei einer chemischen Reaktion als chemische, mechanische oder elektrische Energie zur Leistung von Arbeit nach außen abgegeben werden Dieser Teil der Energie wird als maximale Arbeit bzw freie Energie (ΔF) bezeichnet Sie allein ist arbeitsfähig und kann zur Leistung cellulärer Arbeit von energieaufnehmenden Systemen herangezogen werden Der Rest an Energie ($T \Delta S$) ist Wärme und wird als solche an die Umwelt abgegeben Er ist von der Temperatur (T) abhängig (Zur Diskussion der Entropie siehe Lehrbücher der Thermodynamik, NETTER (17), CLARK (18)) Der Energieinhalt des Entropiegliedes

läßt sich praktisch nicht mehr in Arbeit überführen und ist in dieser Hinsicht ein Verlust Er tritt als thermische Energie in Erscheinung und spielt nur bilanzmäßig im Rahmen der Thermoregulation (chemische Wärmebildung) (S 43) eine Rolle Verläuft eine Reaktion spontan, so entsteht freie Energie und man spricht von einer exergonen Reaktion Da die innere Energie des Systems dabei abnimmt bekommt ΔF ein negatives Vorzeichen die Reaktion liefert Energie Die Umwandlung der potentiell energiereichen Nahrungsstoffe in Stoffwechselschlacken ist eine solche exergone Reaktion Sie liefert die Energie fur das Leben

Von endergonen Reaktionen spricht man wenn freie Energie gebunden wird ΔF wird positiv Diese Reaktionen verlaufen nicht spontan Werden sie jedoch mit einer exergonen energieliefernden Reaktion gekoppelt, dann konnen auch sie unter Aufnahme der freien Energie des energieliefernden Systems ablaufen Alle nicht spontan ablaufenden biochemischen Reaktionen sind mit energieliefernden Reaktionen enzymatisch gekoppelt In der Zelle beruhen die Biosynthesen (von Eiweiß Nucleinsäuren Polysacchariden und Lipoiden) sowie mechanische und elektrische Leistungen auf solchen endergonen energieverbrauchenden Reaktionen

berechnet hat vor Diese Reaktion ist schwach endergon und läuft durch Aufnahme von thermischer Energie aus der unmittelbaren Umgebung (Warmeleitung) ab Bei allgemeinen Betrachtungen spielt dieser Teil der Energiegleichung aber nur eine sehr geringe Rolle

LIPMANN (15) hat gezeigt daß der Organismus eine *Standardform chemischer Energie* die sogenannte *energiereiche Phosphatbindung* erzeugt und fur energieaufnehmende Prozesse benützt Der Prototyp der Verbindungen mit energiereichen Phosphatbindungen (energiereichem Phosphat Symbol $\sim$p) ist das *Adenosintri*

diphosphat (ADP) Adenosintriphosphat entsteht wobei eine neue energiereiche Phosphatbindung synthetisiert wird Bei der Hydrolyse des ATP entsteht pro Bindung eine freie Energie von

$$\Delta F_0 = -8000 \text{ bis } -16000 \text{ cal/mol}$$

wobei die Große von ΔF_0 von pH und Temperatur abhängt

Eine Fulle von energieaufnehmenden Reaktionen kann von Adenosintriphosphat energetisch gespeist werden so daß ATP als ein Energieuberträger, der zwischen den energieliefernden und den energieaufnehmenden Reaktionen vermittelt betrachtet werden kann Bei dieser Energieubertragung entstehen aus dem ATP wieder Adenosin

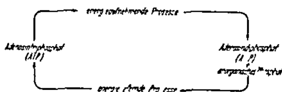


Abb 26 *Das ATP System* (nach BUCHER ([illegible]))

diphosphat und anorganisches Phosphat die nun wieder für die ATP Synthese zur Verfügung stehen Im ATP System der Energieüberführung kehren also die Komponenten nach dem Transportakt wieder in den Ausgangszustand zurück, die Materie vollführt beim Transport der Energie einen Kreislauf' (BÜCHER (20)) (Abb 26) In Tabelle 22 sind eine Reihe von Funktionen aufgeführt, die vom ATP System Energie aufnehmen können

Tabelle 22 *Leistungen verschiedener Energieformen im Körper*

Energieform	Funktion	Beispiele
I Thermische Energie durch Hydrolyse von ATP Zuwachs an Entropie bei energieliefernden Vorgängen	Wärmebildung	Thermoregulation (zusammen mit Kreislauf) Löslichkeit von Lipoproteiden und Fetten Aktivierung von Enzymen Spannungszustand der Muskulatur Infektiosität (?)
II Chemische Energie aus dem ATP System	Synthesen Phosphorylierungen Glykosidbindungen C C-Bindungen Peptidbindungen Acetylierungen Methylierungen u a	Aufbau von hochpolymeren Stoffen Eiweiß Fett Kohlenhydrate Lipoide Nucleinsäuren Aufbau von Hormonen Cofermenten Acetylcholin Entgiftung
III Andere Energieformen	Secretionsprozesse	Salzsäurebildung Verdauungsfunktion Haut und Nierenfunktion
	Elektrische Prozesse	Nerven und Muskelfunktion
	Molekulare Strukturveränderungen	Muskelkontraktion Zellteilung Phagocytose Gerinnung (?)

Tabelle 23 *Phosphatverbindungen mit energiearmen und energiereichen Phosphatbindungen* nach (5) und (21)

Verbindung	Bindungsart	ΔF_0 (cal pro mol)	Temperatur	pH
Energiearm				
Glycerinphosphat	Ester	— 2200	38°	8 5
Glycerinsäure 3 phosphat	Ester	— 3000	30°	8 5
Glucose 6 phosphat	Ester	— 3000	38°	8 5
Fructose 6 phosphat	Ester	— 3000	30°	8 5
Energiereich				
Adenosintriphosphat	Pyrophosphat	—10460	20°	8
Adenosindiphosphat	Pyrophosphat	—10460		
Pyrophosphat	Pyrophosphat	—10460		
Kreatinphosphat	Guanidinphosphat	—11800	20°	8 0
1 3 Diphosphoryl D glycerinsäure	Acylphosphat	—15000	3[illegible]°	8 5
Phosphorenolbrenztraubensäure	Enolphosphat	—15950	25°	6 9
(Acetyl Coenzym A	Acylmercaptan	—12000	22°	2)

Es gibt eine Reihe weiterer biologisch wichtiger Phosphorsäureester, die zu den energiereichen Phosphatverbindungen gehören Ihnen gegenüber stehen die energiearmen Phosphatverbindungen, deren ΔF_0 Werte etwa —2000 bis —4000 cal/mol pro Bindung betragen (Tab 23)

STERN, OCHOA und LYNEN (21) haben 1952 gezeigt, daß es außer dem energiereichen Phosphat noch eine andere Gruppe von energiereichen Verbindungen der gleichen energetischen Größenordnung gibt die Gruppe der Acylmercaptane, unter denen das Acetyl CoA (CoA ist Coenzym A) eine zentrale Rolle in der Essigsäureverwertung spielt Die freie Energie der energiereichen Phosphatverbindungen kann ohne Verlust auf diese Stoffgruppe übertragen werden (S 163)

Die Gesamtausbeute der energieliefernden Oxydationsprozesse läßt sich bestimmen, wenn man die energieliefernden Substanzen im Calorimeter verbrennt und die frei werdende Energie mißt Verbrennt man Glucose im Calorimeter,



$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \rightarrow 6\,H_2O + 6\,CO_2 + \text{Energie},$$

so werden insgesamt 673 kcal/mol an Energie (Δ H) frei

Die klassischen Messungen von RUBNER (22), ATWATER (23) und BENEDICT (24) ergaben, daß die Oxydation von Glucose im tierischen Organismus den gleichen Energiebetrag wie im Calorimeter freisetzt Derartige Messungen der Oxydationsbilanz sagen etwas über den Gesamtenergiegehalt eines Nahrungsstoffes aus, jedoch nichts über den Betrag an arbeitsfähiger freier Energie (Δ F), der im Körper tatsächlich zur Verwertung kommt Über diesen Energiebetrag kann man Aussagen machen, wenn man die eigentlichen oxydierenden Systeme in bezug auf ihre Fähigkeit, Arbeit zu leisten, untersucht Praktisch läßt sich dieser Betrag in isolierten Ansätzen unter anderem durch die Messung des Redoxpotentials bestimmen, wobei die durch die oxydierenden Systeme freigemachte Energie in elektrische Energie übergeführt und damit zur Leistung von elektrischer Arbeit herangezogen wird

CLARK (18) und MICHAELIS (25) haben gezeigt, daß die Oxydation einer Substanz allgemein als Elektronenentzug, ihre Reduktion als Elektronenzufuhr definiert werden kann Wenn es auch mehrere Oxydationsformen gibt, wie die Oxydation eines Aldehyds (Zufuhr von Sauerstoff (1)), eines Alkohols (Entzug von Wasserstoff (2)) oder von zweiwertigem Eisen (Entzug eines Elektrons) (3)),

$$\begin{array}{lll}
(1) & R\text{—}CHO + \tfrac{1}{2}\,O_2 & \rightleftharpoons R\text{—}COOH \\
(2) & R\text{—}CH_2OH & \rightleftharpoons R\text{—}CHO + 2H \\
(3) & Fe^{++} & \rightleftharpoons Fe^{+++} + e \\
(4) & 2H & \rightleftharpoons 2H^{+} + 2e
\end{array}$$

so liegt doch allen diesen Formen der Oxydation ein Elektronenentzug (4), allen Reduktionen eine Elektronenzufuhr zugrunde Ein Elektronenentzug geht nur vonstatten wenn eine elektronenaufnehmende Substanz vorhanden ist, die man Elektronen- oder Wasserstoffacceptor nennt Eine Oxydation kann also niemals stattfinden ohne gleichzeitige Reduktion des Acceptors und umgekehrt Immer reagieren zwei Systeme miteinander Man spricht daher von Redoxprozessen, wenn zwischen zwei Redoxsystemen eine Elektronenübertragung stattfindet

Das Redoxpotential ist ein Maß für die elektronenzuführende bzw. entziehende Kraft. In einem geeigneten Meßkreis (Potentiometer) kann die elektrische Arbeitsleistung eines Redoxpotentials *gegenüber dem Potential eines anderen* Vergleichssystems gemessen werden. Bei Schließung des Meßkreises fließen Elektronen mit einem bestimmten „Druck" von einem Redoxsystem über den Draht zu dem anderen. Die auftretende elektrische Spannung ist ein Maß für die Arbeitsleistung bzw. die Größe des Potentials (Bredig (26)). *Ein Redoxsystem überträgt seine Elektronen nur auf ein System, dessen Energiepotential (Redoxpotential) kleiner ist als das eigene.*

Die Redoxpotentiale aller Redoxsysteme werden in bezug auf ihre Arbeitsleistung gegenüber einer definierten Wasserstoffelektrode angegeben. Die freie Energie der Oxydation kann aus der elektrischen Arbeitsleistung direkt bestimmt werden, denn ein Faraday (F), ausgedrückt in Calorien, ist 23062 cal/Voltäquivalent.

Tabelle 24. *Redoxpotentiale einiger wichtiger Systeme bei pH 7,0* (nach (5, 41, 6))

Substratsysteme	Wirkungsgruppensysteme	E_0 Volt	Temperatur °C
α-Ketoglutarsäure/Bernsteinsäure	—	−0,600	—
Acetaldehyd/Essigsäure	—	−0,468	—
—	Lipothiaminpyrophosphat	−0,42	—
Glucose-6-phosphat/6-Phosphorgluconsäure	—	−0,43	—
Isocitronensäure/Oxalbernsteinsäure	—	−0,332	[illegible]
3-Phosphorglycerinaldehyd/ 3-Phosphorglycerinsäure	—	−0,296	35
β-Oxybuttersäure/Acetessigsäure	—	−0,293	38
—	red. Pyridinferment/ox. Pyridinferment	−0,300	—
Bernsteinsäure/Fumarsäure	—	−0,026	—
—	red. Flavinferment/ox. Flavinferment	−0,070	—
—	red. Vitamin K_1/ox. Vitamin K_1	−0,050	—
—	red. Cytochrom b/ox. Cytochrom b	−0,040	30
	red. Cytochrom c/ox. Cytochrom c	+0,250	—
—	Tocopherylchinon red./ox.	+0,270	—
—	red. Cytochrom a/ox. Cytochrom a	+0,290	—
—	red. Cytochrom a_3/ox. Cytochrom a_3	+0,500	—
—	Wasser/Sauerstoff	+0,740	—

tinsäureamid wird zum generellen Elektronen- bzw Wasserstoffacceptor Keine der Wirkungsgruppen der anderen Atmungsfermente kann mit so vielen verschiedenen Stoffen reagieren wie das Nicotinsäureamid, keine ist so stark dissoziiert, für keine gibt es so viele Apofermente Darin liegt die Bedeutung des Nicotinsäureamids im Stoffwechsel Bei entsprechendem chemischem Gleichgewicht kann der Wasserstoff unter Vermittlung des Nicotinsäureamids auch auf andere Substrate übertragen werden Dadurch wird Nicotinsäureamid auch zum Wasserstoffüberträger bei Gärungen Glykolyse und Fettsäuresynthesen bzw -abbau Andererseits gibt das Nicotinsäureamid seine den Substraten entzogenen Elektronen in einem ständigen Strom an das nächste Glied der Atmungskette, die Flavinfermente (Flavoproteine) oder nach MARTIUS (41), das Phyllochinon weiter, die ihrerseits die Elektronen über die Cytochromkette zum Sauerstoff leiten (Abb 27)

Abb 27 *Schematische Darstellung der Atmungskette und ihrer Beziehungen zum Citronensäurecyclus* (Die Stellung des Phyllochinons ist hypothetisch Von manchen Autoren wird das Flavinferment an die Stelle des Phyllochinons gesetzt (Diskussion siehe (56))

Die Wirkungsgruppe der *Flavinfermente* (gelbe Fermente), ist das *Alloxazin* (S 137 und THEORELL (30)) Es kann wie das Nicotinsäureamid Wasserstoff bzw Elektronen reversibel binden Die Wirkungsgruppe liegt wieder als ein Nucleotid Flavinadenindinucleotid oder Flavinmononucleotid vor, das mit verschiedenen spezifischen Apofermenten fest verbunden ist Die Dissoziationskonstante liegt in der Größenordnung von 10^{-8} bis 10^{-9} mol/l (HOGNESS (29)) Im Gegensatz zum Nicotinsäureamidcoferment kommt also das freie Nucleotid der gelben Fermente in der Zelle praktisch nicht vor Vielleicht ist der größte Teil der gelben Fermente überhaupt strukturgebunden (S 139) Vermöge ihrer spezifischen Eiweißanteile können die Flavinfermente außer mit Pyridinfermenten auch mit einer Reihe von Intermediaten direkt reagieren Es handelt sich dabei um Substrate, deren Redoxpotentiale unterhalb des Potentials des Pyridinfermentes liegen (Tab 24) Die Wirkungsgruppe der gelben Fermente ist autoxydabel, d h sie kann unter höheren Sauerstoffdrucken direkt vom Sauerstoff oxydiert werden (THEORELL (30)) Es ist nicht bekannt, ob dieser Reaktion im normalen tierischen Organismus eine besondere Bedeutung zukommt Quantitativ kann sie keine Rolle spielen Die Funktion der gelben Fermente ist es den Wasserstoff von den Pyridinfermenten sowie den eigenen Substraten auf die Häminfermente der Atmungskette zu überführen

Die Wirkungsgruppe der *Häminfermente* ist das *Eisen* Es ist komplex in die Hämine (Porphyrine) eingebaut Die
und können nicht wie die Coenzyme
abdissoziieren Der Träger ist außer
Funktion des Eisens beruht auf seiner Fähigkeit, durch Valenzwechsel Elektronen

R

S

Betrachtet man den gesamten Vorgang der Oxydation, so ist offensichtlich, daß nur zwei Glieder der Kette ständig verbraucht werden, das Anfangs- und das Endglied, das *Substrat*, dem von den Pyridinfermenten Elektronen entzogen werden, und der *Sauerstoff*, der durch die über die Kette geleiteten Elektronen reduziert und zur Wasserbildung befähigt wird. Die mittleren Glieder transportieren lediglich die Elektronen, schwanken also zwischen oxydiertem und reduziertem Zustand hin und her. Im stationären Zustand befinden sie sich teils im reduzierten, teils im oxydierten Zustand.

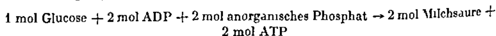
Die Geschwindigkeit des Verbrauches von Substrat und Sauerstoff ist ein Maß für die Größe des oxydativen Umsatzes. Die wichtigste klinische Anwendung ist die Grundumsatzbestimmung. Sie läßt Rückschlüsse auf den Ablauf der Oxydationen in den Körperzellen zu. Der unmittelbare Verbrauch an Substrat läßt sich nicht messen. In der Bilanz geht er aus der Menge der aufgenommenen Nahrungsstoffe hervor.

Mechanismus der energetischen Kopplung

Das Prinzip der energetischen Kopplung wurde bereits auseinandergesetzt. Energiereiche chemische Verbindungen werden nach diesem Prinzip auf Kosten der bei der Oxydation freiwerdenden arbeitsfähigen Energie aufgebaut. Man kennt zwei Prozesse, bei denen die Oxydation mit einer Phosphorylierung, d. h. dem Aufbau energiereichen Phosphates (ATP) energetisch gekoppelt ist. Beide Prozesse unterscheiden sich voneinander hinsichtlich der beteiligten Fermente, ihres Sauerstoffbedarfs und ihrer energetischen Ausbeute. Der eine Prozeß ist die *Glykolyse*, der andere die Atmung oder *Atmungskettenphosphorylierung*. Die wesentlichsten Unterschiede zwischen beiden Prozessen sind auf Tabelle 25 zusammengestellt.

Im Jahre 1913 beobachtete WARBURG (33), daß die Atmung der Leberzellen in der Struktur der Zellgranula fest verankert ist, während man durch BUCHNERS Arbeiten (34) weiß, daß die Glykolyse auch in einem wässrigen Zellextrakt ohne strukturierte Zellbestandteile zu beobachten ist. Zerstört man die Leberzellen durch Cytolyse oder Homogenisieren, so erhält man einen Brei, der aus den unveränderten Zellkernen, den Granula, den Microsomen und dem Zellsaft (Cytoplasma) besteht. Trennt man durch Zentrifugieren diese vier Bestandteile, so findet man die Atmung strukturgebunden in den Granula (d. h. den Mitochondrien der parenchymatösen Organe und den Sarcosomen des Muskels) und die Glykolyse gelöst im Cytoplasma wieder.

Nach unserem heutigen Wissen wird der *glykolytische Zuckerabbau* durch dreizehn Fermentproteine und eine Reihe von niedermolekularen Stoffen katalysiert (33). Diese Fermente sind reine kristallisierbare Eiweißkörper. Von den niedermolekularen Stoffen ist das ATP-ADP-System der Acceptor des energiereichen Phosphates und das Diphosphorpyridinnucleotid das Coferment, das den Wasserstoff überträgt. Magnesiumionen, Kaliumionen, 1,6-Diphosphorglucose, 2,3-Diphosphorglycerinsäure werden außerdem benötigt. Die Substrate der Glykolyse sind phosphorylierte Zuckerverbindungen. Gibt man die Komponenten im Reagensglas zusammen, so kann man den Abbau der Glucose zur Milchsäure, wie er im Muskel und anderen Körperzellen vonstatten geht, beobachten. In der Bilanz werden anaerob umgesetzt:



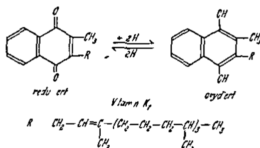
1 mol Glucose + 2 mol ADP + 2 mol anorganisches Phosphat → 2 mol Milchsäure + 2 mol ATP

In zwei Schritten des Prozesses wird energiereiches Phosphat gewonnen. Diese Umwandlung von energiearmem in energiereiches Phosphat erfolgt am phosphorylier-

ferment eine Phosphorylierung stattfindet *Das phosphatübertragende* System der Atmungskettenphosphorylierung ist wie bei der Glykolyse das ATP System

Loomis und Lipmann (40) fanden 1948, daß man mit Dinitrophenol Atmung und Phosphorylierung „entkoppeln“ kann, d h daß unter dem Einfluß von Dinitrophenol die Atmung unverändert oder sogar verstärkt weiterläuft, aber kein anorganisches Phosphat mehr in energiereiches übergeführt wird Seit dieser Entdeckung sind eine große Anzahl von entkoppelnden Substanzen gefunden worden Die Untersuchung dieser Stoffe hat zu Erkenntnissen hinsichtlich der Beteiligung niedermolekularer Substanzen der hormonellen Regelung und schließlich der Pathologie der Atmungskettenphosphorylierung geführt

Martius und Nitz Litzow (41) fanden 1953, daß auch Dicumarol die Atmungskettenphosphorylierung entkoppelt Nachdem ein struktureller Antagonismus des Dicumarols und des Vitamins K_1 (Phyllochinon) bei Gerinnungsvorgangen bekannt war, vermuteten sie ähnliche Verhältnisse bei der Entkopplung und nahmen an, daß *Vitamin K_1* ein *niedermolekulares Glied* der *Atmungskettenphosphorylierung* darstellt



Sie konnten zeigen daß Lebermitochondrien von Küken mit Vitamin K_1 Mangel bei der Atmung weniger energiereiches Phosphat aufbauen als normale und daß das P/O Verhältnis erniedrigt ist Wird den Lebermitochondrien aus mangelernährten Küken Vitamin K_1 in vitro zugesetzt, so „regeneriert“ sich die Atmungskettenphosphorylierung bis auf normale Ausbeuten an energiereichem Phosphat im Vergleich zu den Kontrollansätzen mit Mitochondrien normaler Küken Daraus schließen die Autoren daß Vitamin K_1 ein Glied der Atmungskette ist Seine reduzierte und oxydierte Form ist oben ersichtlich Sein Redoxpotential liegt bei — 0,6 V (bei pH 7,0) Auf Grund des Nachweises einer DPN spezifischen Phyllochinonreduktase, sowie durch spektroskopische Beobachtungen nehmen die Autoren schließlich die Stellung des Vitamins K_1 in der Atmungskette als gesichert an (Abb 27) (41) Es ist möglich daß das Vitamin K_1 direkt anorganisches Phosphat unter Bildung einer phosphorylierten Zwischenstufe anlagert und durch Reduktion energiereiches Phosphat liefert (Martius (41))

Martius (41) hat experimentelle Belege dafür, daß noch ein weiterer niedermolekularer Bestandteil, das *Vitamin E* in der Form von *Tocopherylchinon*, an der Atmungskettenphosphorylierung teilnimmt Hummel (42) konnte bereits zeigen daß in der Muskulatur von Ratten mit Vitamin E Mangel die Atmungskettenphosphorylierung insuffizient und das P/O Verhältnis herabgesetzt ist Das Redoxpotential des Tocopherylchinons liegt um etwa 0,25 V niedriger als das des Vitamins K_1 (Tab 24) Die Differenz entspricht energetisch dem Energieinhalt einer energiereichen Phos

M
ABB

reichen Struktur eine doppelschichtige äußere Membran ein durch Lamellen (*Cristae mitochondriales*) stark gegliedertes Lumen umschließt. Im Lumen scheinen Proteine, Nucleotide und Elektrolyte (Natrium, Kalium) gelöst zu sein. Sie können bei Behandlung mit Ultraschall von den Mitochondrien (50% des Eiweißes) abgetrennt werden, jedoch wird die Atmungskettenphosphorylierung dabei zerstört. Auch andere mechanische, physikalische oder chemische Maßnahmen können die Atmungskettenphosphorylierung in kurzer Zeit schädigen oder zerstören: die intakte Struktur ist also ihre Voraussetzung.

Während es sich bei der Glykolyse um relativ unempfindliche enzymatische Reaktionen *in Lösungen* handelt, *geht die Atmungskettenphosphorylierung an Strukturen* und Oberflächen, also festen gelartigen Körpern, vor sich. Man kann annehmen, daß Reaktionen an derartigen Strukturen anders verlaufen als Reaktionen in Lösungen, *da in den Strukturen die Wirkungsgruppen der Fermente fest* gerichtet sind. Man spricht hier von strukturgebundenen Enzymen. Bisher ist es nicht gelungen, diese strukturgebundenen Fermente ohne Verlust ihrer Wirksamkeit in homogene Lösungen zu bringen.

Einfache *Bilanzrechnungen* zeigen, daß bei der Glykolyse und der Atmung die freigesetzte Energie mit dem gleichen Nutzeffekt in arbeitsfähige Energie übergeführt wird. Bei beiden Prozessen treten etwa 65% der gesamten freigesetzten Energie in Form von energiereichem Phosphat auf. Vergleicht man jedoch Atmung und Glykolyse hinsichtlich der Gesamtausbeute an energiereichem Phosphat *pro umgesetztem Zuckermolekül*, so zeigen sich erhebliche Unterschiede. Bei der Glykolyse werden weniger als 10% der Gesamtenergie der Glucose in Freiheit gesetzt, der Rest bei der Atmung (Tab. 26). *Die nutzbare Energie der Glykolyse pro Molekül Glucose ist also klein.* Es kommt hinzu, daß die Kohlenhydrate die einzige Nährstoffgruppe sind, die Substrat für die Glykolyse liefern kann, während Fette und Eiweiße Substrate liefern, *die auf dem Weg über den Citronensäurecyclus ausschließlich der Atmung zur* Verfügung stehen.

Tabelle 26. *Energetische Ausbeute von glykolytischem und oxydativem Zuckerabbau*

		ΔF	Energiereiches Phosphat Anzahl der Bindungen (∼p)	Ausbeute %
1 *mol* Glucose (aus Glykogen) ↓ 2 mol Milchsäure	Glykolyse	— 5 kcal/mol	3	65
2 mol Milchsäure ↓ + [O] 6 mol CO_2 + 6 mol H_2O	Atmung	— 629 kcal/mol	38	65
	Insgesamt	— 686 kcal/mol	41	65

Hieraus kann ΔF_0 abgeleitet werden, entsprechend:

$$\Delta F_0 = -n \cdot F \cdot \Delta E_0'$$

(ΔE_0 ist die Potentialdifferenz in Volt bei pH 7,0, n die Zahl der an der Oxydation beteiligten Elektronen)

Die Redoxpotentiale einiger für die biologische Oxydation wichtiger Redoxsysteme sind auf Tabelle 24 angegeben. Betrachtet man die bei der biologischen Oxydation über die gesamte Atmungskette zwischen dem Pyridinfermentsystem und dem System Wasser/Sauerstoff auftretende Potentialdifferenz im Hinblick auf die daraus freiwerdende freie Energie ΔF_0, so errechnet sich (für ein Elektronenpaar) bei 37° eine freie Energie von 53,6 kcal. Entsprechend einer Potentialdifferenz von Pyridinferment $-0{,}32$ V bis Sauerstoff/Wasser $+0{,}815$ V lautet die obige Gleichung für ΔF_0 (ohne Berücksichtigung der Vorzeichen)

$$\begin{aligned}\Delta F_0 &= 2 \cdot 23{,}06\ \frac{\text{kcal}}{\text{V}} \cdot (0{,}32 + 0{,}815)\ \text{V} \cdot \frac{310}{303} \\ &= 46{,}12 \cdot 1{,}135 \cdot \frac{310}{303}\ \text{kcal} \\ &= 53{,}6\ \text{kcal}).\end{aligned}$$

Theoretisch könnten also pro Atom Sauerstoff, das bei einer Oxydation verbraucht würde, 53,6 kcal als arbeitsfähige freie Energie auftreten. Der Vergleich mit dem Energiegehalt des energiereichen Phosphates (berechnet zu 12000 cal/mol) ergibt, daß auf Kosten eines Atoms Sauerstoff 4,5 mol energiereiches Phosphat gebildet werden können ($\frac{53{,}6\ \text{kcal}}{12{,}0\ \text{kcal}} = 4{,}5$, bei all diesen Rechnungen ist zu beachten, ob es sich um kleine (cal) oder große (kcal) Calorien handelt). Tatsächlich werden im Experiment gewöhnlich nur 3 mol energiereiches Phosphat pro Sauerstoffatom gefunden. Die energetische Ausbeute beträgt also etwa 65%. Sie ist von verschiedenen Faktoren abhängig, die an späterer Stelle dieses Abschnittes besprochen werden. In Tabelle 24 sind die Glieder der Atmungskette entsprechend der Reihenfolge ihrer Redoxpotentiale angegeben. Jeder Stufe von ungefähr 0,25 V entspricht eine energiereiche Phosphatbindung.

Die materiellen Träger der Elektronenübertragungen bei der biologischen Oxydation sind die *Atmungsfermente*. Ihre Wirkungsgruppen haben die Eigenschaften von Redoxsystemen. Sie sind in der Atmungskette entsprechend der Größe ihrer Redoxpotentiale hintereinander geschaltet. In dieser Schaltung übertragen sie wechselseitig die Elektronen vom Brennstoff bis zum Sauerstoff. Die Wirkungsgruppe der *Pyridinfermente* (S. 124 (28)) ist das *Nicotinsäureamid*, das durch Aufnahme bzw. Abgabe von Elektronen oxydiert oder reduziert werden kann. Es liegt als Coferment in drei verschiedenen Nucleotidstrukturen in der Zelle vor, im Diphosphorpyridinnucleotid, im Triphosphorpyridinnucleotid und im Coenzym III (Abb. 31). Die Pyridincofermente können von verschiedenen Apofermenten gebunden werden. Die Bindung ist reversibel und außerordentlich leicht dissoziierbar. Die Dissoziationskonstante vieler Pyridinfermente liegt in der Größenordnung von 10^{-6} mol/l (HOGNESS (29)). Dies bedeutet, daß bei einer Cofermentkonzentration von 10^{-6} mol/l die Hälfte des Ferments mit dem Coferment verbunden ist. Wegen der hohen Dissoziationskonstante können die Cofermente leicht von einem Apoferment auf ein anderes übergehen. Eine Vielzahl von Apofermenten, die streng spezifisch eingestellt sind, lenkt auf diese Weise die Cofermente zur Reaktion mit den jeweils entsprechenden Stoffwechselsubstraten. Das Nico-

abzugeben und aufzunehmen Drei der Häminfermente transportieren durch reversible Oxydoreduktion die Elektronen, die sie den gelben Fermenten entzogen haben, zu einem vierten dem Warburgschen Atmungsferment, auch Cytochromoxydase oder Cytochrom a_3 genannt (WARBURG (31)) Nur das Warburgsche Atmungsferment hat die Fähigkeit, mit molekularem Sauerstoff zu reagieren Das komplex gebundene Eisen dieses Fermentes ist — neben dem quantitativ zu vernachlässigen den Kupfer — wohl die einzige in der Zelle vorkommende Substanz, die mit dem molekularen Sauerstoff unter den im Organismus herrschenden Druckbedingungen reagieren kann alle anderen Oxydationen in der Zelle verlaufen ohne Beteiligung von Sauerstoff durch Entzug von Elektronen

Die Reihenfolge der Häminfermente in der Atmungskette geht einmal aus ihrem Redoxpotential (Tab 24) zum anderen aus der zeitlichen Reihenfolge ihrer Oxydation bzw Reduktion bei Änderung der stationären Gleichgewichte der Atmungskette hervor (CHANCE und WILLIAMS (32)) Hierbei läßt sich der Valenzwechsel des Eisens auf Grund der Veränderungen des Absorptionsspektrums verfolgen Jedes der einzelnen Cytochrome hat charakteristische Absorptionsbanden die bei Reduktion stark hervortreten (Abb 28) Reduziert man die gesamte Atmungskette einer Zellprä

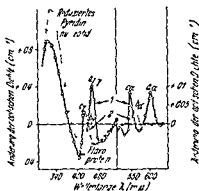
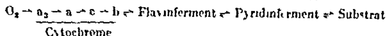


Abb 28 *Differenzspektrum von Rattenlebermitochondrien* (CHANCE siehe auch (32)) Die durchgezogene Kurve 1 wurde durch Messung des Differenzspektrums zwischen reduzierten und oxydierten Mitochondrien erhalten Die rechte Kurvenhälfte ist auf die rechte Ordinate bezogen die linke Hälfte auf die linke Man erkennt die Banden der reduzierten Pyridinnucleotide die α und γ Banden von Cytochrom c die α Bande von Cytochrom a die γ Bande von Cytochrom a_3 (Warburgsches Atmungsferment) sowie die Bande der Flavoproteine Nach Vergiftung der Mitochondrien mit Antimycin A einem Antibioticum erscheinen die α und γ Banden von Cytochrom b (gestrichelte Kurve 2)

paration (Mitochondrien) unter Ausschluß von Sauerstoff, so stellt sich auf Grund maximaler Reduktion eine maximale Absorption aller Banden der Cytochrome ein Setzt man nun mit einem besonderen Mischapparat in außerordentlich kurzer Zeit ($^1/_{1000}$ sec) Sauerstoff hinzu so werden wie man am Verschwinden der Absorptionsbanden beobachten kann alle Wirkungsgruppen oxydiert Die zeitliche Reihenfolge, in der die Banden verschwinden gibt an wie bald nach Zusatz des Sauerstoffs den einzelnen Kettengliedern Elektronen entzogen werden und damit auch ihre Reihenfolge in der Atmungskette (CHANCE und WILLIAMS (32))



$$\underbrace{O_2 \rightarrow a_3 \rightarrow a \rightarrow c \rightarrow b}_{\text{Cytochrome}} \rightleftharpoons \text{Flavinferment} \rightleftharpoons \text{Pyridinferment} \rightleftharpoons \text{Substrat}$$

**

Fermenten der Glykolyse sind geringer. Daraus ergibt sich eine Bevorzugung der Atmung gegenüber der Glykolyse, so lange Brennstoffe und Sauerstoff vorhanden sind.

Voraussetzung für die Atmung ist der Nachschub von Sauerstoff und Substraten. Die *Sauerstoffversorgung* ist eine Funktion des Kreislaufes, des Sauerstofftransportsystems (Hämoglobinsystem), der Lunge sowie der nervösen (vegetativen) und humoralen (Adrenalin und Noradrenalin) Koordination. Der *Substratnachschub* ist einer humoralen Koordination (z. B. Insulin, Wachstumshormon, Adrenalin) unterworfen, die heute noch nicht klar zu übersehen ist. Etwa *zwei Drittel der gesamten Sauerstoffaufnahme* verbraucht die Oxydation von Intermediaten des *Citronensäurecyclus*. Dieser „Substratcyclus" ist der eigentliche Elektronendonator der Atmungskette (Abb. 27). Er ist allerdings nicht nur unter dem Gesichtspunkt der Substratversorgung der energieliefernden Atmung, sondern auch als ein Cyclus des Umbaues zur Lieferung von Kohlenstoffeinheiten zu Synthesezwecken (Transaminierungen, Fettsäureaufbau, Lipoidsynthese, Glykogensynthese) zu betrachten. Der von MARTIUS (44) 1937 in seinen wesentlichen Reaktionen entdeckte Prozeß wurde vor allem von KREBS (45) theoretisch formuliert. Er baut in acht enzymatischen Schritten, unter zweimaliger Decarboxylierung, Wasseranlagerung und Entzug von vier Elektronenpaaren durch Pyridin- und Flavinfermente Keto- und Hydroxycarbonsäuren ab, die aus Kohlenhydraten, Fetten und Aminosäuren gebildet und in den Cyclus als Ketocarbonsäuren eingeschleust werden (Abb. 29 und 27). Kohlenhydrate und Fette werden über die Stufe des Acetyl-CoA und Succinyl-CoA, Aminosäuren (Tab. 27) von verschiedenen Intermediaten her eingeführt. (Einzelheiten in den Lehrbüchern der physiologischen Chemie.)

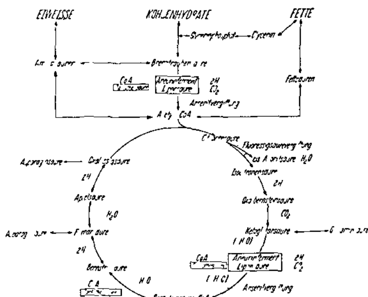


Abb. 29. *Schematische Darstellung des Citronensäurecyclus*

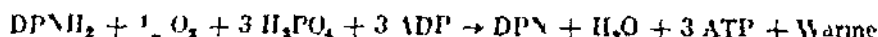
Der *Rest des Sauerstoffes* wird durch Dehydrierungen bei den vorbereitenden Reaktionen, die zu den α-Ketocarbonsäuren führen, verbraucht. Dabei handelt es sich vor allem um den Prozeß der Glykolyse, den KNOOP-LYNEN-Fettsäureabbau (46) (S. 160) sowie den Aminosäurenabbau.

ten Substrat, und man bezeichnet diesen Vorgang als *Substratphosphorylierung*. Die Redoxpotentiale der Substratphosphorylierungen liegen bei —0,45 V und —0,32 V (demgegenüber liegt das Redoxpotential der Atmungskettenphosphorylierung zwischen —0,32 V und + 0,8 V) (Tab. 24).

Die einzige intermolekulare oxydierende Reaktion bei der Glykolyse ist die Oxydation des D-Glycerinaldehyd-3-phosphates nach Anlagerung von anorganischem Phosphat. Dabei entsteht reduziertes Diphosphorpyridinnucleotid, das bei Ausschluß von Sauerstoff (wenn die Atmungskette reduziert ist) die entstandene Brenztraubensäure zu Milchsäure, einem Endprodukt des glykolytischen Zuckerabbaus reduziert. Insgesamt findet bei der Glykolyse nur eine Wasserstoffverschiebung von einem Substrat zum anderen mit dem Gewinn von zwei Molekülen energiereichen Phosphates statt. Läuft die Glykolyse unter Anwesenheit von Sauerstoff ab, dann reduziert das reduzierte Diphosphorpyridinnucleotid ($DPNH_2$) nicht die Brenztraubensäure, sondern die gelben Fermente oder nach MARTIUS (41) das Phyllochinon, welche die Elektronen weiter über die Cytochrome zum Sauerstoff leiten. Daher tritt bei genügender Sauerstoffversorgung der Zelle gewöhnlich keine Milchsäure auf.

Während die Glykolyse weitgehend geklärt ist, ist die *Atmungskettenphosphorylierung* nur der Bilanz nach zu übersehen. Der eigentliche Mechanismus ist unbekannt. Bis Ende der dreißiger Jahre konnte man das Problem, wie die bei der Atmung freiwerdende Energie verwertet wird, weder theoretisch noch experimentell überblicken. 1937 bis 1939 fand KALCKAR (35) im Verlauf der Zellatmung Phosphorylierungen. BELITZER und TSCHIBAKOWA (36) machten 1939 die ersten quantitativen Messungen, aus denen die energetische Bedeutung der Phosphorylierung bei der Atmung hervorging. Erst 1949 konnten KENNEDY und LEHNINGER (37) (an tierischem Material) und LYNEN und HOLZER (38) (an der Hefe) den exakten Nachweis erbringen, daß und wieviel während der Atmung phosphoryliert wird.

Läßt man Mitochondrien mit einem Substrat (β-Oxybuttersäure, α-Ketoglutarsäure u. a.) unter Zusatz von anorganischem Phosphat, Adenosindiphosphat und Magnesiumionen atmen, so stellt man fest, daß mit dem Sauerstoff auch anorganisches Phosphat verschwindet, und man kann nachweisen, daß das anorganische Phosphat in energiereiches Phosphat übergeführt worden ist. Das Verhältnis zwischen gebildetem energiereichem Phosphat und verbrauchtem Sauerstoff ist relativ konstant. Pro Atom Sauerstoff (O) verschwinden unter den üblichen experimentellen Bedingungen etwa drei Moleküle anorganisches Phosphat (P), und drei Moleküle energiereiches Phosphat werden aufgebaut. Man spricht daher von einem P/O-Verhältnis von drei. Die Gleichung der Reaktion lautet:



$$DPNH_2 + \frac{1}{2} O_2 + 3\ H_3PO_4 + 3\ ADP \rightarrow DPN + H_2O + 3\ ATP + \text{Wärme}$$

Theoretisch konnten etwa 4,5 energiereiche Phosphatbindungen gebildet werden (S. 37). Im Durchschnitt werden also etwa 60—70% der bei der Atmung freiwerdenden Energie in energiereiches Phosphat übergeführt. Die übrige Energiemenge geht in Wärme über.

Wie die energetische Kopplung von Atmung und Phosphorylierung chemisch vor sich geht, ist unklar. Man berechnet, daß entsprechend der Potentialdifferenzen, an drei Stellen des Elektronentransportes energiereiches Phosphat gebildet werden kann (39). Mit einiger Wahrscheinlichkeit sprechen die vorliegenden Experimente dafür, daß zwischen den Pyridinfermenten und dem Cytochrom c zwei Phosphorylierungen ablaufen und zwischen dem Cytochrom c und dem Warburgschen Atmungs

zeigt sich in einer Adaptation der Glieder der gesamten Atmungskette durch zusätzliche Fermentsynthese (Cytochrom c Synthese bei der Hyperthyreose) sowie durch vermehrte Kapillarisierung

Betrachtet man die Regulation der Zellatmung im Rahmen des gesamten Körpers so erkennt man verschieden weitreichende Regulationsprinzipien Die Zellen regeln ihren Umsatz durch „energetical coupling" (WIENER (47)) Sie arbeiten jedoch nicht nur von sich aus, sondern können infolge ihrer Organisation in Organen von „oben" zur Leistung von Arbeit angeregt werden WIENER nennt das „informational coupling" deren Elemente das Nervensystem die humoralen Überträger sowie der Kreislauf sind Durch „informational coupling" wird Organfunktion mit Organfunktion im ganzen koordiniert Keine Zelle arbeitet von sich aus ohne „Auftrag" Nur die Krebszelle kann allerdings auf Kosten einer Unordnung der anderen Zellen, autonom existieren

Hormonelle Regulation der Zellatmung

MARTIUS und HESS (43) haben 1951 gefunden, daß sich die P/O Verhältnisse unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormon ändern Setzt man zu einer Mitochondrienpräparation von Leber oder Niere oder zu Zwerchfellschnitten (Ratte, Goldhamster, Meerschweinchen, Hühner) Schilddrüsenhormon in Form von Trijodthyronin oder Thyroxin hinzu und läßt sie atmen, so findet man im Verhältnis zum verbrauchten Sauerstoff eine herabgesetzte Bildung von energiereichem Phosphat, das P/O Verhältnis sinkt ab Man beobachtet diese Hormonwirkung nicht nur am isolierten Objekt der gleiche Effekt tritt auch in vivo ein, wenn man das Hormon parenteral oder oral zuführt, dann die Tiere tötet und das P/O Verhältnis in den isolierten Mitochondrien bestimmt Unter der Einwirkung von Schilddrüsenhormon ist die Ausbeute der Atmung an energiereichem Phosphat verschlechtert, dem Zustand der experimentellen Hyperthyreose entspricht ein herabgesetztes P/O Verhältnis

Unter physiologischen und pathologischen Bedingungen ändert sich die *Schilddrüsenaktivität* Am eindrucksvollsten ist der Unterschied zwischen Alter und Jugend (48, 49) Vergleicht man die P/O Verhältnisse (Leber und Zwerchfellmuskel) zwischen Alter und Jugend bei einer Tierklasse so findet man im Alter eine Erhöhung was einer Verbesserung der Ausbeute an energiereichem Phosphat entspricht (50) Das Ausmaß der Schilddrüsenaktivität schwankt im Laufe der Jahreszeiten Dementsprechend schwanken die energetischen Ausbeuten der Atmungskettenphosphorylierung (Leberzellmitochondrien) bei den Laboratoriumstieren (43) Erzeugt man durch Gabe von Thyreostatica experimentell Hypothyreose, so findet man erhöhte *P/O Verhältnisse (50)*

Seit MAGNUS LEVY (51) ist bekannt daß das Schilddrüsenhormon den Grundumsatz beeinflußt Der Grundumsatz, der den Sauerstoffverbrauch des gesamten ruhenden Organismus anzeigt, setzt sich aus dem Sauerstoffverbrauch der einzelnen Organe und ihrer Zellen zusammen Die Zellen verbrauchen den größten Teil des Sauerstoffes bei der Atmungskettenphosphorylierung Die energetische Bilanz der Atmungskettenphosphorylierung wird durch das P/O Verhältnis angegeben Vergleicht man Grundumsatz und P/O Verhältnis so findet man niedrige P/O Verhältnisse bei höherem Grundumsatz und umgekehrt Dies gilt sowohl bei physiologischen Variationen als auch unter pathologischen Bedingungen Diese Beziehungen sind verständlich Ist die energetische Ausbeute (das P/O Verhältnis) der Atmung erniedrigt, dann muß mehr als normalerweise oxydiert werden um den gleichen Betrag an energiereichem Phosphat aufzubauen Da letztlich der Bedarf und damit die Bil

phatbindung (12000 cal/mol). Man muß daher das Vitamin E in seiner Chinonform unterhalb des Vitamins K_1 in die Atmungskette einreihen.

Das Schilddrüsenhormon kann ebenfalls in die Atmungskettenphosphorylierung eingreifen (MARTIUS und HESS (43)), wenngleich nicht bekannt ist, ob es eine der niedermolekularen Substanzen darstellt, die an der Atmungskettenphosphorylierung direkt beteiligt sind. Seinem Redoxpotential entsprechend kann man es im Bereich der Cytochrome erwarten. Diese Beziehungen werden Seite 108 ausführlicher besprochen.

Tabelle 25. *Unterschiede zwischen Glykolyse und Atmung*

	Glykolyse	Atmung
Lokalisation Lipoidgehalt (Rattenleber) in Prozenten des Trockengewichtes davon Phosphorlipoide (in %) Stickstoffgehalt (Ratte) in Prozenten des Lebergewichtes	lösliches Cytoplasma ca. 4,0 — 43,6	Mitochondrien 34,6 78,7 17,5
Mechanismus Oxydationstyp Phosphorylierungstyp	*Reaktionen in Lösungen* anaerob Wasserstoffverschiebung Substratphosphorylierung	*Reaktionen an Strukturen* aerob Elektronenentzug und transport zum Sauerstoff Atmungskettenphosphorylierung
Wirkungsgruppen (Fermente)	Nicotinsäureamid (Pyridinfermente)	Nicotinsäureamid (Pyridinfermente) Alloxazin (Vit. B_2) (Flavinfermente) Eisen (Häminfermente)
Niedermolekulare Wirkstoffe Elektrolyte Spurenelemente Energieübertragungssystem Substrate Energetische Ausbeute Empfindlichkeit	1,6-Diphosphorglucose (Leloir-Ester) 2,3-Diphosphorglycerinsäure (Greenwald-Ester) K^+, Mg^{++}-Ionen ATP-System Glucose → Milchsäure 2 mol ATP/mol Glucose Jodessigsäure Arsenat Fluorid	 Vitamin K Vitamin E? Thyroxin? Trijodthyronin? K^+, Mg^{++}-Ionen Mn-Ionen ATP-System Glucose → Kohlensäure + Wasser (Citronensäurecyclus) 38 mol ATP/mol Glucose Tab. 32, 33

Vergleicht man die Träger, an denen sich Atmung und Glykolyse abspielen, so findet man erhebliche Unterschiede (Tab. 25). Während im glykolisierenden Cytoplasma *Fermenteiweiß, niedermolekulare Substanzen* und wenig *Lipoide* (ca. 4%) gelöst sind (Stickstoffgehalt 43,6%), findet man in den morphologisch stark strukturierten Granula, welche die Atmungskettenphosphorylierung leisten, weniger Eiweiß, aber wesentlich mehr Lipoide (bis zu 35%), deren größter Teil aus Phosphorlipoiden (79%) besteht. Unter dem Elektronenmikroskop erkennt man, daß in dieser lipoi-

Unter normalen Bedingungen sezerniert die Schilddruse pro Tag etwa 100 γ Schilddrusenhormon in die Blutbahn Bei einem Überschuß an Hormon wird in den peripheren Gewebezellen das P/O Verhaltnis erniedrigt, die Zellen passen sich mit hohem Umsatz an Man beobachtet hohen *Sauerstoffverbrauch, hohen Substratverbrauch* und vermehrte Produktion von Warme Das klinische Bild des Zustandes, die Hyperthyreose, hat verschiedene Formen Die klassische Form ist Graves' disease, der Morbus Basedow Das klinische Bild des genau umgekehrten Zustandes, des Mangels an Schilddrusenhormon, ist das Myxodem In beiden *Krankheiten wird eine Regulationsstorung* der Atmungskettenphosphorylierung beobachtet (S 167)

Über die Reaktion von Pasteur

Pasteur (53) *hat gefunden, daß die Zuckerspaltung (Garung) energetisch die* Atmung ersetzen kann „La fermentation est la vie sans air" Wenn man atmender Hefe den Sauerstoff entzieht, fangt sie an zu garen Setzt man wieder Sauerstoff hinzu dann beginnt sie von neuem zu atmen und unterdruckt gleichzeitig die Garung Warburg (54) hat dieses Phanomen die „Pasteursche Reaktion" *genannt Man findet* sie nicht nur in der Hefe und anderen Microorganismen, sondern auch in allen tierischen Zellen, wobei allerdings nicht Alkohol, sondern Milchsaure auftritt, und man von Glykolyse und nicht wie bei der Hefe von Garung spricht

Warburg (54) fand, daß alle Saugetiergewebe *auch unter Abschluß von Sauerstoff* Zucker spalten, also in jedem Gewebe die Glykolyse einsetzt, wenn die Atmung unterbunden wird Seitdem man die Atmungskettenphosphorylierung kennt, konnte man weiterhin feststellen daß die Glykolyse immer dann eintritt, wenn die Atmungskettenphosphorylierung d h die Synthese von energiereichem Phosphat (ATP) auf Kosten der Atmungsenergie nicht funktioniert, energetisch gesehen, wenn der Energiebedarf der Zelle durch die Atmungskettenphosphorylierung nicht gedeckt werden kann

Das Vermogen der verschiedenen Gewebe zur Glykolyse ist nicht gleich Auf Tabelle 30 sind Glykolyse und Atmungsvermogen verschiedener Organzellen in

Tabelle 30 *Energieproduktion verschiedener Gewebe* zusammengestellt nach Warburg (54) Opitz (55) und Lang (101)

Berechnet unter der Annahme eines P/O Verhaltnisses von 3 0 Die Q Werte geben (1) den [illegible] Produktion

Gewebe	Q_{O_2} (1)	$Q^{O_2}_{ATP}$ (2)	$Q^{N_2}_{M}$ (3)	$Q^{N_2}_{ATP}$ (4)	$Q^{O_2}_{ATP} + Q^{N_2}_{ATP}$ (5)	Bemerkungen
Leber	— 15	90	+ 1	1	91	
Niere	— 15	90	+ 1	1	91	
Großhirnrinde	— 13	78	+ 2	2	80	in situ Mensch (*Trockengewicht* 16 5%)
Darmschleimhaut	— 18	108	+ 1	1	109	
Skelettmuskel	—180	1080	+200	200	1280	maximal!
Retina	— 31	186	+ 88	88	274	
Embryo	— 15	90	+ 25	25	115	
Ascitestumorzelle	— 7	42	+ 60	60	102	

Regulation der biologischen Oxydation

Die celluläre Atmung kann außerordentlich gesteigert werden bis auf das Hundertfache des Ruhewertes. Energieverbrauch durch eine energieaufnehmende Reaktion löst über das ATP-System vermehrte Atmungskettenphosphorylierung und vermehrten Sauerstoffverbrauch aus. Der celluläre Bedarf an Energie steuert damit die Größe der Atmung, die genau den Betrag an nutzbarer Energie liefert, der irgendwo in der Zelle benötigt wird.

Die Elemente der Regulation der biologischen Atmung sind die energieerfordernden Reaktionen, das ATP-System, die energieliefernde Atmung, das Ionenmilieu, die Substrate und der Sauerstoff. Die energieerfordernden Reaktionen sowie die Substrate können von Organ zu Organ verschieden sein. Die anderen Elemente sind in allen Körperzellen, soweit heute bekannt, gleich.

Verschiedene energieaufnehmende Vorgänge sind in Tabelle 22 zusammengefaßt. Die Mannigfaltigkeit der Leistungen der Zellen bringt es mit sich, daß im Organismus eine Organisation vorhanden ist. Nicht jede Zelle höher entwickelter Organismen besitzt einen vollständigen enzymatischen Apparat, *die Zellen sind spezialisiert*, d. h. auf eine bestimmte physiologische Arbeitsrichtung eingestellt. So ist der Muskel darauf eingestellt, Energie in mechanische Arbeit, die Nervenzelle Energie in elektrische Arbeit, die Leberzelle Energie in synthetische Arbeit usw. zu verwandeln. Wie diese Energieumwandlungen vor sich gehen, ist in vielen Fällen noch Hypothese. Auch hinsichtlich der Substrate ist eine gewisse Spezialisierung von Organ zu Organ ausgeprägt. Die Leber verbrennt Eiweiß und Kohlenhydrate, jedoch keine Fette, die Niere dagegen Fette, das Hirn fast ausschließlich Kohlenhydrate, der Herzmuskel bevorzugt Fette und Kohlenhydrate, die Skelettmuskeln ebenfalls, das periphere Nervensystem Fette.

Abgesehen von diesen Verschiedenheiten verlaufen die *energieliefernden Reaktionen in allen Zellen des Organismus gleich*. Es gibt keinen Unterschied zwischen der biologischen Oxydation in einer Nierenzelle, einer Hirnzelle oder irgendeiner Zelle irgendeines tierischen Organismus im Vergleich zum menschlichen. Alle atmen und phosphorylieren über die Atmungskette und verbrauchen Sauerstoff. Im Experiment kann man die durch die Atmung von Leberzellmitochondrien freigesetzte Energie von Fermenten aufnehmen lassen, die aus Muskel, Niere oder auch aus Hefe isoliert wurden.

Ebenso ist das ATP-Übertragersystem in allen Zellen gleich angelegt. Die energieaufnehmenden Reaktionen benötigen die Bindungsenergie des ATP, das im Verlauf der Energieübertragung in Adenosindiphosphat und anorganisches Phosphat gespalten wird. ADP und anorganisches Phosphat stehen dann der Atmung zur Aufnahme neuer Energie wieder zur Verfügung. Ohne energieaufnehmendes System ruht die Atmung. Ruhende Mitochondrien, die mit Brennstoffen, Sauerstoff und Elektrolyten (Magnesium- und Kaliumionen) hinreichend versorgt sind, fangen erst an zu atmen, wenn man die beiden Acceptorkomponenten Adenosindiphosphat und anorganisches Phosphat (Abb. 26 S. 93) hinzusetzt. Sie atmen so lange, bis alles anorganische Phosphat oder alles Adenosindiphosphat unter Bildung von Adenosintriphosphat verbraucht ist, dann ruht die Atmung wieder. Die Fermente der Atmungskette ziehen in der Zelle auftretende Moleküle von ADP und anorganischem Phosphat mit großer Affinität an sich (K_m für ADP = $2 \cdot 10^{-5}$ mol/l, K_m für anorganisches Phosphat = 10^{-4} mol/l (32)). Die Affinitäten beider Substanzen zu den entsprechenden

lysequotienten Fur diese primare Bevorzugung der Glykolyse als ATP liefernden Prozeß gegenuber der Atmung mogen topographische Grunde (Diffusion) eine Rolle spielen Die kontraktilen Myofibrillen liegen dicht im glykolysefahigen Cytoplasma wahrend die atmenden Sarcosomen, jedes von doppelschichtiger Membran umgeben in den A Banden zusammengefaßt sind (SLATER (56)) Der *Herzmuskel* reagiert trotz hoher Glykolyse auf Sauerstoffabschluß binnen kurzem mit Zelltod, *embryonales* Gewebe trotz seiner hohen Glykolyse mit Mißbildungen (RUBSAMEN (57)) *Retinales* Gewebe wird bei Sauerstoffabschluß ebenfalls schnell lebensunfahig Trotz der hohen Glykolyserate ist nach 6—7 min das Sehvermogen irreversibel geschadigt (WEINBERGER und Mitarbeiter (58))

Da die Glykolyse immer dann in Erscheinung tritt, wenn die Atmungskettenphosphorylierung den cellularen Energiebedarf nicht decken kann, mag sie als Symptom der gestorten Atmungskettenphosphorylierung angesehen werden, das außer bei der Muskelkontraktion und in kleinem Ausmaß im Gehirn (55) in allen Fallen anzeigt, daß die Atmungskettenphosphorylierung nicht ausreichend ist

Seit der Entdeckung der Pasteurschen Reaktion ist versucht worden, ihren chemischen Mechanismus zu klaren LYNEN (59) und JOHNSON (60) haben die Phosphattheorie der Pasteurreaktion vorgetragen Sie baut sich im wesentlichen auf dem verschiedenen Bedarf und der verschiedenen Affinitat von Glykolyse und Atmungskettenphosphorylierung zum ATP Ubertragersystem auf Da beide Prozesse anorganisches Phosphat und Adenosindiphosphat benotigen, besteht eine Konkurrenz um diese Stoffe Die Atmung hat die großere Affinitat zu anorganischem Phosphat und Adenosindiphosphat Deshalb ist bei der Atmung die stationare Konzentration von anorganischem Phosphat und Adenosindiphosphat so weit erniedrigt, daß der Garung das Energieacceptorsystem entzogen ist und nur die minimale Menge an Zucker glykolytisch gespalten wird, die als Substratdonator (Brenztraubensäure → *Citronensaurecyclus) fur die Atmung ausreicht Erst wenn die Atmungsketten*phosphorylierung gestort wird werden anorganisches Phosphat und Adenosindiphosphat in entsprechenden Mengen frei, und die Glykolyse kann einsetzen Durch die Entdeckung der entkoppelnden Substanzen ist diese Phosphattheorie gestutzt worden (siehe CHANCE und HESS (61), LYNEN (375)) Bei der Entkopplung lauft der Sauerstoffverbrauch weiter, die Energie wird jedoch nicht zur Bildung von Adenosintriphosphat ausgenutzt Anorganisches Phosphat und Adenosindiphosphat bleiben daher trotz hohen Sauerstoffverbrauchs ungenutzt liegen und stehen der Glykolyse zur Verfugung In diesem Falle kommen Glykolyse und Atmung nebeneinander vor, und man spricht von *aerober Glykolyse* Sie kann ein Zeichen fur die entkoppelte Atmungskettenphosphorylierung sein Es ist nicht geklärt, ob in allen Fallen, in denen die Glykolyse und die Atmung zu gleicher Zeit zu beobachten sind, die Atmungskettenphosphorylierung tatsachlich entkoppelt ist Eine wichtige Ausnahme bildet wahrscheinlich die Wachstumsglykolyse der Tumorzelle

Pathologie der biologischen Oxydation

Da die Zellatmung der wichtigste energieliefernde Prozeß des Lebens ist, hat ihre Storung weitreichende Folgen fur die Funktionen der Zellen, der Organe und des gesamten Organismus

Ein *Mangel an Atmungsfermenten* fuhrt zu einer Erniedrigung des Gesamtumsatzes und damit zur Erniedrigung der Energieproduktion Er kann seine Ursache in Eiweiß

Tabelle 27 *Intermediate des Citronensäurecyclus als Abbauprodukte von Aminosäuren*

Aminosäuren	Cyclusintermediate
Glycin Leucin Serin Cystein Tryptophan Tyrosin Phenylalanin	Acetyl CoA
Arginin Ornithin Histidin Glutaminsäure Prolin	α Ketoglutarsäure
Tyrosin Phenylalanin Tryptophan	Fumarsäure
Asparaginsäure	Oxalessigsäure

Die Regulation der Atmungskettenphosphorylierung ist zunächst ein intracelluläres Spiel zwischen energieaufnehmenden und liefernden Prozessen unter Vermittlung des ATP Systems Wird Substrat über den lokalen cellulären Vorrat hinaus oder vermehrt Sauerstoff benötigt dann erfolgt dieser Nachschub über den Kreislauf

Die maximale Tätigkeit der Atmungskettenphosphorylierung ist von der Konzentration ihrer Glieder abhängig Die Konzentration variiert von Organ zu Organ entsprechend den Leistungen die Energie benötigen In Tabelle 28 ist die maximale oxydative Leistungsfähigkeit verschiedener Organe in Form des Sauerstoffverbrauches (Messung des Warburgschen Atmungsfermentes) aufgeführt Entsprechend den verschiedenen Konzentrationen der Atmungsfermente sind auch die Konzentrationen der Fermente der Substratreaktionen (z B die Fermente des Citronensäurecyclus (Tab 43)) und schließlich die Elemente der Blutzufuhr (Kapillarisierung) an den Energieverbrauch der einzelnen Organe adaptiert Neben einer Anpassung an akuten erhöhten Bedarf gibt es auch eine Anpassung an chronisch erhöhten Bedarf Dies

Tabelle 28 *Die maximale Oxydationsleistung verschiedener Organe*
Berechnet auf Grund ihres Gehaltes an Warburgschem Atmungsferment (nach LANG (101))

Organ	Qo_2 (mm^3 O_2/mg Trockengewicht und Stunde)
Herzmuskel	9[illegible]4
Niere	5[illegible]9
Hirn	420
Leber	392
Milz	195
Muskel	180
Lunge	92
Haut	2

Über den Einfluß des *Elektrolytmangels* auf die biologische Oxydation ist noch wenig bekannt Kaliumionen, Magnesiumionen und von den Spurenelementen viel leicht das Mangan sind fur die normale Atmungskettenphosphorylierung erforderlich (LINDBERG und ERNSTER (68)) Man weiß, daß ebenso fur alle Transphosphorylierungsvorgange Kalium- und Magnesiumionen benotigt werden (LARDY (69))

Tabelle 32 *Inhibitoren des Elektronentransports* (zusammengestellt nach WARBURG (54))

Agens	Angriffspunkt
CO Gas	Warburgsches Atmungsferment
Blausaure	Warburgsches Atmungsferment
Narkotica (Urethan usw)	?
Carcinogene Kohlenwasserstoffe	?
Rontgenstrahlen	?
Arsenige Saure	?
Schwefelwasserstoff	?

Bei der Schadigung der Atmungskettenphosphorylierung kann man zwei Gruppen von Noxen, die endogener oder exogener Natur sein konnen, unterscheiden Die Gifte der ersten Gruppe hemmen den Elektronenfluß an der Atmungskette, es sind die klassischen Atmu
Gruppe hemmen
takt Zu ihnen g
empfindlichsten
Cytochrom c in die Atmungskettenphosphorylierung eingreifen Daneben gibt es mechanische und physikalische Noxen (Tab 33)

Tabelle 33 *Inhibitoren der Atmungskettenphosphorylierung*

Mechanisch
Ultraschall, Sand, Fremdkorper

Physikalisch
Einfrieren (—3°), Erhitzen (+45°),
faradische Reizungen, ultraviolettes Licht, Rontgenstrahlen, radioaktive Strahlen, hyper und hypotone Losungen

Chemisch
Schwefelwasserstoff, Thioharnstoff, Thioacetamid, Arsenit, Jodacetamid, p Chlormercuri benzoat
Phenosafranin, Methylenblau, Thionin, Janusgrun (Vitalfarbung der Mitochondrien), p Phenylendiamin, Brillantkresylblau
Barbiturate, Atebrin, Dicumarol und Vitamin K Antagonisten, Salicylsaure, Aureomycin, Gramicidin
Dinitrophenol, Dibromphenol, Trijodophenol, N 4 Oxy 3,5-dijodbenzoesaurebutylester Trijodthyronin, Thyroxin
Gallensauren, Netzmittel
Benzin, Tetrachlorkohlenstoff
Calcium

dung an energiereichem Phosphat gleich bleibt ändert sich in der Bilanz nur der Verbrauch an Substrat und an Sauerstoff, welcher der jeweils veränderten Einstellung des P/O Verhältnisses angepaßt ist Das Schilddrüsenhormon regelt also den Sauerstoffverbrauch dadurch daß es das P/O Verhältnis die energetische Ausbeute der Atmungskettenphosphorylierung beeinflußt

Der Grundumsatz bei experimenteller Hypo und Hyperthyreose läßt sich annähernd aus dem P O Quotienten berechnen wenn man dabei die Annahme macht daß ein konstanter Bedarf an arbeitsfähiger Energie d h an energiereichen Phosphatbindungen besteht Bestimmt man den Grundumsatz am lebenden Tier und das P O Verhältnis in den kurz darauf isolierten Mitochondrien so kann man theoretisch errechnete und experimentell gefundene Werte miteinander vergleichen (Tab 29)

Tabelle 29 *Vergleich der gemessenen P/O Quotienten mit dem Grundumsatz** (nach (52))

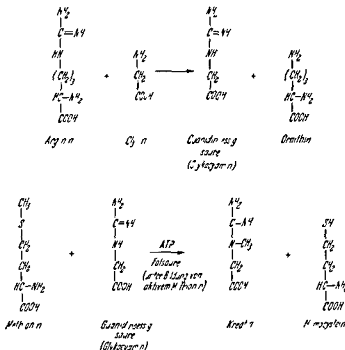
Versuch Nr	Präparat	Dosis mg/kg Körpergewicht	Abnahme des gemessenen *P/O* Quotienten in % (Zwerchfell)	Grundumsatzsteigerung (%)	
				gemessen	berechnet aus der Abnahme des *P O* Quotienten*
1	L Thyroxin	8 68	—34%	54	51 5
2	L Thyroxin	3 4[illegible]	—4[illegible]%	[illegible]1	[illegible]8 6
3	L Trijodthyronin	11 [illegible]	—26%	41	35
4	L Trijodthyronin	8 [illegible]	—56%	125	127
5	L Trijodthyronin	3 3[illegible]	—36%	69	50 6
6	L Trijodthyronin	3 76	—48%	10[illegible]	92 4
7	L Trijodthyronin	8 35	—3[illegible]%	5[illegible]	52

* Die Steigerung des Grundumsatzes (*S*) wurde als Summe einer convergierenden geometrischen Reihe berechnet Das Anfangsglied der Reihe (A_1) ist die prozentuelle Abnahme des *P/O* Quotienten $(S) = (A_1)\,\frac{1}{1-\frac{(A_1)}{100}}$ Das *P/O* Verhältnis der Muskulatur steht bei derartigen Berechnungen in Annäherung repräsentativ für die Gesamtbilanz des ganzen Organismus Die prozentuale Abweichung ergibt sich aus dem Vergleich mit den Kontrolltieren

In letzter Zeit ist festgestellt worden daß Rattenlebermitochondrien unter dem Einfluß [illegible]
chondrie [illegible]
liumverl [illegible]
pathologisch die klassische trübe Schwellung der hyperthyreoten Leber dem Kaliumverlust ein Kaliumanstieg im extracellulären Raume

Es ist nicht bekannt an welcher Stelle das Schilddrüsenhormon in die Atmungskettenphosphorylierung eingreift Man hat seine Wirkung mit der von anderen entkoppelnden Substanzen verglichen Derartige Vergleiche beziehen sich bis heute immer nur auf das P O Verhältnis also auf eine Bilanzrechnung die keine Aussage über den Wirkungsmechanismus erlaubt Das Schilddrüsenhormon hat die Eigenschaften eines Redoxsystems wie auch die anderen bis jetzt bekannten niedermolekularen Effektoren der Atmungskettenphosphorylierung das Vitamin K_1 und das Vitamin E Das Redoxpotential des Schilddrüsenhormons liegt etwa bei $+0\,7$ V (pH 7 0)

das sog. aktive Methionin (S. 422), welches eine an das positiv geladene, dreifach substituierte Schwefel (Sulfonium-)Ion gebundene Methylgruppe enthält:



Von Adenosintriphosphat kann Kreatin enzymatisch zu Kreatinphosphat phosphoryliert werden (LOHMANN (71).) Bei dieser Reaktion, die reversibel ist, wird Adenosindiphosphat freigesetzt. Das Kreatinphosphat gehört zu den energiereichen Verbindungen (ΔF_0 — 11800 cal/mol bei pH 8,0). Es kann mit Adenosindiphosphat unter Bildung von Kreatin und Adenosintriphosphat rückreagieren, kann jedoch auch in Kreatinin und Phosphat zerfallen (Abb. 30). Kreatin kommt vor allem im Skelettmuskel, daneben in Herzmuskel, Leber, Niere, Hoden, Hirn und Serum vor. Im Blut findet man Konzentrationen von 0,17—0,58 mg%. HOBERMANN, SIMS und PETERS (72) haben den Gesamtkreatingehalt des Körpers nach Verteilungsversuchen mit ^{15}N markiertem Kreatin bei einem Erwachsenen (63 kg) zu 115 g angegeben. 44—68% des Muskelkreatins liegen nach Angaben von NEVIN (73) in der Form von Kreatinphosphat vor, entsprechend dem Gleichgewicht mit ADP. CONWAY und HINGERTY (74) fanden 24,4 mol Phosphorkreatin pro kg Rattenmuskel. — Kreatinin findet sich im normalen Serum zu 0,4—1,65 mg %, im Urin zu 1—2 g pro Tag, in geringer Konzentration im Gewebe. — Bei intravenöser Injektion wird es zu fast 100% im Urin wieder gefunden. Bei peroraler Zufuhr verschwinden etwa 20% der zugeführten Menge.

Die tägliche *Ausscheidung* von Kreatin und Kreatinin unter Normalbedingungen steht bei fleischloser Diät in einem festen Verhältnis zueinander. Die Kreatinausscheidung beträgt etwa ein Zehntel der Kreatininausscheidung. Sie steht bei fleischloser Kost und Ruhebedingungen, wie HOBERMANN (72) und Mitarbeiter gefunden haben, in proportionalem Verhältnis zur Gesamtkreatinmenge und zur Gesamtmuskelmasse des Organismus und die Ausscheidung schwankt nur innerhalb der Zu- und Abnahme der Gesamtmuskelmasse. BLOCH und SCHOENHEIMER (75) wiesen durch

dung an energiereichem Phosphat gleich bleibt ändert sich in der Bilanz nur der Verbrauch an Substrat und an Sauerstoff welcher der jeweils veränderten Einstellung des P/O Verhältnisses angepaßt ist Das Schilddrüsenhormon regelt also den Sauerstoffverbrauch dadurch daß es das P/O Verhältnis die energetische Ausbeute der Atmungskettenphosphorylierung beeinflußt

Der Grundumsatz bei experimenteller Hypo und Hyperthyreose läßt sich annähernd aus dem P O Quotienten berechnen wenn man dabei die Annahme macht daß ein konstanter Bedarf an arbeitsfähiger Energie d h an energiereichen Phosphatbindungen besteht Bestimmt man den Grundumsatz am lebenden Tier und das P O Verhältnis in den kurz darauf isolierten Mitochondrien so kann man theoretisch errechnete und experimentell gefundene Werte miteinander vergleichen (Tab 29)

Tabelle 29 *Vergleich der gemessenen P O Quotienten mit dem Grundumsatz** (nach (52))

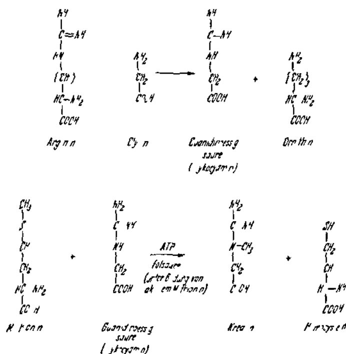
Versuch Nr	Präparat	Dosis mg/kg Körpergewicht	(Zwerchfell)		des P O Quotienten*
1	L Thyroxin	8 68	—34%	54	51 5
2	L-Thyroxin	3 44	—44%	71	78 6
3	L Trijodthyronin	11 4	—26%	41	35
4	L Trijodthyronin	8 4	—56%	125	12
5	L Trijodthyronin	3 34	—36%	69	50 6
6	L Trijodthyronin	3 76	—48%	104	92 4
7	L-Trijodthyronin	8 35	—34%	54	52

* Die Steigerung des Grundumsatzes (S) wurde als Summe einer convergierenden geometrischen Reihe berechnet Das Anfangsglied der Reihe (A_1) ist die prozentuelle Abnahme des P/O Quotienten (S) $= (A_1)\frac{1}{1-\frac{(A_1)}{100}}$ Das P/O Verhältnis der Muskulatur steht bei derartigen Berechnungen in Annäherung repräsentativ für die Gesamtbilanz des ganzen Organismus Die prozentuale Abweichung ergibt sich aus dem Vergleich mit den Kontrolltieren

In letzter Zeit ist festgestellt worden daß Rattenlebermitochondrien unter dem Einfluß von Thyroxin und Trijodthyronin in vitro anschwellen (376) und daß Mitochondrien von hyperthyreoten Ratten veränderte Permeabilitätseigenschaften (Kaliumverlust Wasseraufnahme) aufweisen (377) Der Schwellung entspricht histopathologisch die klassische trübe Schwellung der hyperthyreoten Leber dem Kaliumverlust ein Kaliumanstieg im extracellulären Raume

Es ist nicht bekannt an welcher Stelle das Schilddrüsenhormon in die Atmungskettenphosphorylierung eingreift Man hat seine Wirkung mit der von anderen entkoppelnden Substanzen verglichen Derartige Vergleiche beziehen sich bis heute immer nur auf das P O Verhältnis also auf eine Bilanzrechnung die keine Aussage über den Wirkungsmechanismus erlaubt Das Schilddrüsenhormon hat die Eigenschaften eines Redoxsystems wie auch die anderen bis jetzt bekannten niedermolekularen Effektoren der Atmungskettenphosphorylierung das Vitamin K_1 und das Vitamin E Das Redoxpotential des Schilddrüsenhormons liegt etwa bei + 0 7 V (pH 7 0)

das sog aktive Methionin (S 422) welches eine an das positiv geladene dreifach substituierte Schwefel (Sulfonium-)Ion gebundene Methylgruppe enthält



Von Adenosintriphosphat kann Kreatin enzymatisch zu Kreatinphosphat phosphoryliert werden (LOHMANN (71)) Bei dieser Reaktion die reversibel ist wird Adenosindiphosphat freigesetzt Das Kreatinphosphat gehört zu den energiereichen Verbindungen (ΔF_0 — 11800 cal/mol bei pH 8 0) Es kann mit Adenosindiphosphat unter Bildung von Kreatin und Adenosintriphosphat rückreagieren kann jedoch auch in Kreatinin und Phosphat zerfallen (Abb 30) Kreatin kommt vor allem im Skelettmuskel daneben in Herzmuskel Leber Niere Hoden Hirn und Serum vor Im Blut findet man Konzentrationen von 0 17—0 58 mg% HOBERMANN SIMS und PETERS (72) haben den Gesamtkreatingehalt des Körpers nach Verteilungsversuchen mit ^{15}N markiertem Kreatin bei einem Erwachsenen (63 kg) zu 115 g angegeben 44—68% des Muskelkreatins liegen nach Angaben von NEVIN (73) in der Form von Kreatinphosphat vor entsprechend dem Gleichgewicht mit ADP CONWAY und HINGERTY (74) fanden 24 4 mol Phosphorkreatin pro kg Rattenmuskel — Kreatinin findet sich im normalen Serum zu 0 4—1 65 mg % im Urin zu 1—2 g pro Tag in geringer Konzentration im Gewebe — Bei intravenoser Injektion wird es zu fast 100% im Urin wieder gefunden Bei peroraler Zufuhr verschwinden etwa 20% der zugeführten Menge

Die tägliche *Ausscheidung* von Kreatin und Kreatinin unter Normalbedingungen steht bei fleischloser Diät in einem festen Verhältnis zueinander Die Kreatinausscheidung beträgt etwa ein Zehntel der Kreatininausscheidung Sie steht bei fleischloser Kost und Ruhebedingungen wie HOBERMANN (72) und Mitarbeiter gefunden haben in proportionalem Verhältnis zur Gesamtkreatinmenge und zur Gesamtmuskelmasse des Organismus und die Ausscheidung schwankt nur innerhalb der Zu und Abnahme der Gesamtmuskelmasse BLOCH und SCHOENHEIMER (75) wiesen durch

Ein Fermentmangel in der Atmungskette weist, gleich welches Ferment befallen ist, eine weitgehend einheitliche klinische Symptomatik auf, da es in jedem Fall zu einer Insuffizienz der Zellatmung und damit zur energetischen Insuffizienz der Zelle kommt. In erster Linie betroffen werden das Nervensystem, die Kreislauforgane, Haut und Schleimhäute, das Knochenmark und die innersecretorischen Drüsen (vor allem die Nebennierenrinde und die Sexualorgane).

Im Falle akuter Vergiftungen mit Kohlenmonoxyd oder Blausäure, die dem akuten Sauerstoffmangel ähnlich sind, wird ein elektronentransportierendes Ferment akut blockiert. Alle anderen Störungen der Fermente der Atmungskette entstehen bei Mangel an Nicotinsäureamid, Riboflavin, anderer Vitamine oder auch Eisen usw. langsam, und die entsprechenden klinischen Zustände verlaufen chronisch. Dabei werden, unabhängig von der Art der zuerst fehlenden Substanz, die übrigen Kettenglieder früher oder später mitbetroffen, so daß es klinisch symptomatisch prinzipiell gleich ist, an welcher Stelle des Elektronentransportes der Mangel zuerst auftritt, auch fehlen bei Mangelernährungen häufig von vorneherein mehrere Vitamine und Nahrungsfaktoren gleichzeitig. Werden durch den Mangelzustand die Zellen der Resorptionsorgane geschädigt, dann kommt es zu sekundären Mangelkrankheiten. So kann die fehlende Salzsäurebildung bei Hypovitaminosen von Eisenmangelerscheinungen (hypochromen Anämien) gefolgt sein. Andererseits kommt es auch zu perniziosaähnlichen Bildern. Sekundäre Störung der Synthese oder Resorption von Tetrahydrofolsäure, Citrovorumfaktor, Vitamin B_{12} oder Intrinsicfaktor mögen dies erklären. Ähnliche Analogien ergeben sich aus den Betrachtungen der Schädigungen des peripheren Nervensystems oder der Schleimhäute. Die Prodromi der Mangelerscheinungen sind außerordentlich ähnlich. Immer stehen Müdigkeit, Verdauungsstörungen, Schlafstörungen und Reizbarkeit, also uncharakteristische Symptome, zunächst im Vordergrund. *Erst im manifesten Stadium der Mangelkrankheit werden die Bilder typisch und gut abgrenzbar.* Dann erst wird die Symptomatik in jedem einzelnen Fall den Grund der Erkrankung erkennen lassen.

Den Symptomen bei Mangel an Fermenten der Atmungskette sind die Substrat- und auch Sauerstoffmangelsymptome, die akut oder chronisch auftreten können, gegenüberzustellen. Akuter Substratmangel findet sich z. B. durch Insulinwirkung, chronischer Substratmangel vor allem im Falle des Vitamin B_1-Mangels und bei verschiedenen Formen von Vergiftungen (z. B. der Arsenvergiftung). Es ist fraglich, ob man die Symptomatik des Substratmangels klinisch von dem Fermentmangel trennen kann, wenn auch der Eindruck besteht, daß bei Substratmangel das periphere Nervensystem sowie Herz und Kreislauf bevorzugt gestört werden. Klinisch sind beim Substratmangel wie beim Fermentmangel die Prodromi atypisch, das manifeste Bild (z. B. die Beri-Beri) ist aber gut abgrenzbar.

Die Symptomatik der Regulationsstörungen, der Hypo- und Hyperthyreose, ist bereits im letzten Jahrhundert klinisch abgegrenzt worden. Ihre Pathogenese wird später ausführlich behandelt (S. 167).

Stoffwechsel der Tumoren

Wie jede normale Zelle kann auch die Tumorzelle nur bei kontinuierlicher Zufuhr von Energie leben. Das Besondere der *energieliefernden* Reaktionen der Tumoren wurde von WARBURG (54) 1923 entdeckt. Er fand ihre hohe Glykolyse. Die *energieaufnehmenden* Reaktionen der Tumorzelle sind die chemischen Synthesen und Um-

mangel haben, der zum Mangel an Eiweißträgern der Atmungsfermente und damit zum Absinken der Aktivität führt. Dies gilt vor allem für den Mangel an essentiellen Aminosäuren, so führt Tryptophanmangel in der Rattenleber zu einer starken Veränderung der Sauerstoffaufnahme (WILLIAMS und ELVEHJEM (62)). Auch bei Unterernährung kann eine Erniedrigung des Grundumsatzes beobachtet werden (S. 78), wenn es hier auch noch nicht als sicher gelten kann, daß die Grundumsatzerniedrigung allein durch Eiweißmangel zustande kommt. Als weitere Ursache für einen Fermentmangel kommt ein Mangel an Wirkungsgruppen der Atmungsfermente in Frage. Leitsymptom des Eisenmangels ist zwar der Hämoglobineisenmangel (S. 847), doch scheint es dabei auch zu Cytochromeisenmangel zu kommen, vielleicht gehen auch die Porphyrien (S. 787) mit Störungen der Atmungskette einher. Wesentlich wichtiger als der Eisenmangel ist der Mangel gewisser Vitamine (Nicotinsäureamid, Riboflavin, Vitamin K_1 und Vitamin E), die Wirkungsgruppen der Atmungskettenphosphorylierung sind und deren Verringerung oder Ausfall zu typischen Störungen der Zellatmung führt.

Substratmangel kann infolge von gestörten hormonellen Regulationen der Substratzufuhr, von Vitaminmangel und von Vergiftungen auftreten. Ein typischer Substratmangel wird durch hohe Insulindosen erzeugt. SCHMIDT und KETY (63) haben beim Menschen zeigen können, daß bei einem Blutzucker von 9 mg% (durch Insulin) der Sauerstoffverbrauch von normal 3,3 cm³ Sauerstoff pro 100 g Hirn und Minute auf 1,9 cm³ Sauerstoff absinkt. Dem Gehirn fehlt das Kohlenhydrat, auf das es allein angewiesen ist, die Atmung sinkt infolge Substratmangel. Die klinischen Symptome des hypoglykämischen Schocks, der Bewußtseinsverlust und der Krampfanfall, sind cerebraler Art. Ein chronischer Substratmangel stellt sich bei der Beri-Beri ein. Hier fehlt das Vitamin B_1 (S. 153), das Aneurin, welches ein Teil der Wirkungsgruppe der Aneurinfermente, der Cocarboxylasen ist. Die Carboxylasen katalysieren die Umsetzung der aus der Glucose entstehenden Brenztraubensäure in aktivierte Essigsäure sowie den Abbau der α-Ketoglutarsäure und liefern dadurch wesentliche Intermediate des Citronensäurecyclus. Bei Aneurinmangel sinkt die Hirnatmung infolge Substratmangel. Als klinisches Symptom treten verschiedene Formen von Krämpfen und Psychosen in Erscheinung. Durch die Unterbrechung des Citronensäurecyclus an der Stelle der α-Ketoglutarsäure werden auch die Organe geschädigt, die neben Kohlenhydraten auch Fette verwerten können, z. B. das Herz. Die Fluoressigsäure (LIÉBECQ und PETERS (64), MARTIUS (65)), aus der die tödlich wirkende Fluorcitronensäure entsteht, und das Arsenit, welches die α-Liponsäure blockiert (PETERS (66), GUNSALUS (67)), vergiften in ähnlicher Weise den Citronensäurecyclus. Auch hier tritt der Substratmangel klinisch an verschiedenen Organen in Erscheinung, vor allem am Herzen und am Nervensystem, die besonders energiebedürftig sind.

Der *Sauerstoffmangel* ist prinzipiell, wenn auch nicht klinisch-symptomatisch, dem Substratmangel gleichbedeutend. Dabei ist es gleichgültig, ob der Sauerstoff selbst fehlt, weil er nicht zur Zelle gelangt (Anämie, Hypoxie, Anoxie, Ischaemie), oder ob die Überträger des Sauerstoffs (Hämoglobin bzw. Warburgsches Atmungsferment) durch Kohlenmonoxyd oder Blausäure vergiftet sind. Wenn Sauerstoff fehlt, stauen sich die Elektronen entlang der Atmungskette. Die Brennstoffe können nicht mehr oxydiert, Energie kann nicht mehr freigesetzt werden. Die Redoxsysteme in der Zelle bleiben reduziert. So führen pulmonale oder circulatorische Störungen ebenso wie Vergiftungen oder Hämoglobinmangel letzten Endes zum gleichen Mechanismus der cellulären Erstickung.

gegenüber und berechnet die Energieausbeute, so findet man, daß beide Zelltypen etwa die gleiche Größenordnung an nutzbarer Energie (ATP) produzieren können (54) Die beiden Zelltypen unterscheiden sich also durch die verschiedene Form der Energieproduktion Die normale Zelle gewinnt den größten Teil der benötigten Energie durch die Atmung, die Krebszelle verwendet weitgehend die Glykolyse dementsprechend setzt die Krebszelle wesentlich mehr Zucker in der Zeiteinheit um

Das glykolysierende Tumorgewebe unterscheidet sich von dem normalen, atmenden Gewebe in den Endprodukten der *energieerzeugenden Stoffwechselvorgänge* Bei der Atmung sind Kohlendioxyd und Wasser die Endprodukte, bei der Glykolyse Milchsäure bzw Brenztraubensäure Klinisch wird gelegentlich beobachtet, daß der Harn bei Diabetes zuckerfrei wird, wenn ein Carcinom entstanden ist, vermutlich weil das Carcinom den Überschußzucker verbraucht C und G Cori (83) konnten bei einem Patienten mit Unterarmsarkom den hohen Glucoseverbrauch und die Milchsäureproduktion nachweisen Sie verglichen die Glucose- und Milchsäurekonzentration in den abführenden Venen des sarkomerkrankten Unterarms mit der in den entsprechenden Venen des gesunden Armes Warburg (54) hat später durch Messung der Milchsäurekonzentration in den zu- und abführenden Gefässen von Tumoren die Milchsäureproduktion ebenfalls in vivo demonstrieren können Die Milchsäureproduktion beeinträchtigt die Pufferkapazität der Gewebe Es kommt daher wenn die Säureproduktion des Körpers zu groß geworden ist, zu einer *Acidose*

Die energieaufnehmenden Reaktionen der Tumorzelle sind die Reaktionen des Wachstums Man kann sie einteilen in die Synthesen (Eiweißkörper, Nucleinsäuren, Lipoide Polysaccharide) einerseits und in die mit der Physiologie der Zellteilung verbundenen Vorgänge andererseits Man unterscheidet zwischen geordnetem und ungeordnetem Wachstum Embryonale und regenerierende Zellen wachsen vollkommen geordnet, Tumorzellen dagegen ungeordnet und unkontrolliert Vergleicht man die chemische Zusammensetzung, die synthetischen und energieliefernden Prozesse von Tumorgewebe und normalem Gewebe, so findet man bis heute keine qualitativen, nur quantitative Unterschiede bezüglich der energieliefernden Reaktionen Warburg (84) hat daher angenommen, daß ein Mechanismus, der mit dem Vorherrschen der Sauerstoffatmung zusammenhängt, das Wachstum kontrolliert Wenn die Atmung geschädigt wird, können offenbar Verhältnisse eintreten, die zu einem Verlust der *Kontrolle* über das Wachstumsvermögen, das eine *Zelle* als *„ontogenetisches Erbteil“* in sich trägt, führen Warburg ist der Ansicht (54), daß eine Krebszelle in zwei Phasen aus einer normalen Körperzelle entsteht

In der ersten Phase wird die Atmung normaler Körperzellen durch das krebserzeugende Agens irreversibel geschädigt Daß gewisse Atmungsgifte (Röntgenstrahlen, Teer, Arsen, mechanische Reize, Urethan, Farbstoffe usw (Tab 32 und 33) carcinogen sein können, ist bekannt Oben wurde auseinandergesetzt, daß chronischer Sauerstoffmangel ebenfalls die Atmung schädigt Goldblatt und Cameron (85) fanden, daß bei chronischem Sauerstoffmangel in Gewebskulturen Krebszellen entstehen Aus Embryonen entwickeln sich bereits bei kurzem Sauerstoffmangel Teratome (86)

Die einmalige Atmungsschädigung ist nach Warburg irreversibel Die Schädigung hat für die Zelle eine Verkleinerung der Atmungskapazität zur Folge Wenn diese Hypothese richtig sein soll, dann muß die irreversible Schädigung der Atmung, *unabhängig* vom Zellkern, auf die Tochtergenerationen über die Zellteilung hinweg über

Man kann akute und chronische Schäden der Atmungskettenphosphorylierung unterscheiden (über die Bedeutung des Hyper- und Hypothyreodismus in diesem Zusammenhang siehe S. 175). Wesentlich ist, daß ein Mangel an energiereichen Verbindungen immer auf die Funktion der Atmungskettenphosphorylierung rückwirkt, *weil dieser Prozeß an die komplizierte mitochondriale Struktur gebunden ist, deren Erhaltung selbst Energie erfordert.* So sind neben den Entkopplungsgiften auch Sauerstoffmangel, Substratmangel, Fermentmangel usw. Ursachen für Störungen der Atmungskettenphosphorylierung. Auf alle Schädigungen reagieren die Zellen zunächst mit vermehrter Glykolyse. Übersteigt die Größe der Schädigung eine Schwelle, so wirkt sie tödlich trotz der Glykolyse in der Zelle. Es kommt zur Zellnekrose und den bekannten anatomischen Folgen. Ist die Schädigung zu schwach, um tödlich zu wirken, dann kann sich die Zelle anpassen. Diese Anpassung kann z. B. zur Verfettung von Geweben führen. Schließlich scheint es noch eine andere Folge des Zellschadens zu geben. WARBURG (54) schrieb 1927: „Jede chronische Schädigung, die nicht stark genug ist, um Zellen zu töten, macht Krebs." WARBURG (54) ist heute der Ansicht, daß die irreversible Schädigung der Atmung normaler Zellen die Ursache des Krebses sei (S. 118).

Symptome der gestörten Zellatmung

Schädigung der Zellatmung führt zur Glykolyse und damit zu weitgehenden Veränderungen des cellulären Gleichgewichtes. Die Zelle scheidet die Endprodukte der Glykolyse, die *Brenztraubensäure* und die *Milchsäure* aus. Kleine Mengen werden von anderen Organen des Körpers verbrannt, so daß die Serumkonzentrationen beider Säuren (normal: Brenztraubensäure 400 γ %, Milchsäure 8 mg %) nicht verändert sind. Ist jedoch der geschädigte Zellbezirk zu groß, dann reicht die Kapazität der anderen Organe nicht mehr aus, die Säuren zu verbrennen, und die Serumkonzentration von Brenztraubensäure und Milchsäure steigt an. Zugleich ändert sich in dem geschädigten Zellbezirk das lokale pH. Beide Säuren nehmen auch die Pufferkapazität des extracellulären Raumes und des Blutes in Anspruch, so daß schließlich Symptome der Acidose auftreten können. Die Größe der Ausscheidung von Brenztraubensäure und Milchsäure eines Gewebes hängt von der Glykolysefähigkeit der betroffenen Gewebe ab (Tab. 30). Am stärksten macht sich die Brenztraubensäure- und Milchsäureproduktion bemerkbar, wenn im Rahmen einer den gesamten Körper betreffenden Störung der Zellatmung jedes Organ dazu beiträgt, wie bei der Beri-Beri, der Hyperthyreose, den Vergiftungen durch Schlafmittel und Gase und den Sauerstoffmangelzuständen infolge Anämie oder schwerer pulmonaler oder cardialer Dekompensation.

[illegible] ng mit der [illegible]
der vor allem a[illegible]
mus als Kohle[illegible]
sofort in Anspruch genommen. BRENTANO (70) hat gezeigt, daß eine *Kreatinurie* mit dem Glykogenschwund parallel geht. Kreatin wird in zwei Stufen im tierischen Körper synthetisiert. Zunächst entsteht aus Glycin und Arginin in der Niere durch Transamidierung Glykocyamin (Guanidinoessigsäure) unter Freisetzung von Ornithin. Glykocyamin wird methyliert. Als Methyldonator fungiert Methionin (oder auch Cholin usw.), dessen schwefelgebundene Methylgruppe durch Transmethylasen auf Methylacceptoren übertragen werden kann. Die Reaktion benötigt ATP als Reaktionspartner und Folsäure als Cofaktor. Ein Zwischenglied der Reaktion ist

Wieland (13) stellte 1912 eine Theorie der biologischen Oxydation auf, die besagt daß das Wesen der biologischen Oxydation in der Abspaltung von Wasserstoff aus den Substraten des Stoffwechsels besteht Freier Wasserstoff ist jedoch im Gewebe nicht nachzuweisen Daher forderte Wieland einen *Wasserstoffacceptor* Im Experiment gelang es ihm unter Abschluß von Sauerstoff verschiedenen Oxydationssubstraten Wasserstoff mit Hilfe von kunstlichen Wasserstoffacceptoren (Chinon oder Methylenblau) zu entziehen Der naturliche Wasserstoffacceptor blieb zunachst unbekannt Seit der Entdeckung von Warburg und Christian weiß man daß das Nicotinsaureamid einer der naturlichen Wasserstoffacceptoren der biologischen Oxydation ist Neben einem *Wasserstoffacceptor* forderte Wieland ein *auswahlendes Ferment* indem er sagte Die Zelle ist kein Ofen in dem alles wahllos verbrannt wird Das auswahlende Ferment bezeichnet man als das Apoferment der Dehydrogenase Es ist spezifisch auf ein Stoffwechselsubstrat eingestellt Auf der Oberflache des Apoferments tauschen Coferment und Substrat ihren Wasserstoff aus Mit Hilfe der Methylenblau Methode hat vor allem die Schule von Thunberg (92) in den zwanziger Jahren eine große Anzahl substratspezifischer Dehydrogenasen gefunden

Die *Apofermente* sind soweit bis heute bekannt reine Eiweißkorper Sie konnten zum Teil kristallin dargestellt werden (Tab 34) Eine vollständige Bausteinanalyse ist bisher nur beim oxydierenden Garungsferment durchgefuhrt worden (Tab 35)

Tabelle 34 *Kristallisierte Pyridinfermente* (nach (5))

Name	Molekular gewicht (annahernd)	Wechsel zahl bei 38° pro Minute	Co ferment	Substrat
Glycerinaldehyd 3 phosphatdehydrogenase (Triosephosphatdehydrogenase)	100000	10000	DPN+	D Glycerinaldehyd 3 phosphat
Milchsauredehydrogenase	100000	73000	DPN+	L (+) Milchsaure
α Glycerinphosphatdehydrogenase	100000	140000	DPN+	α Glycerinphosphat
Alkoholdehydrogenase	73000	17000	DPN+	Athylalkohol Vitamin A
Glutaminsauredehydrogenase	1000000	?	DPN+ oder TPN+	Glutaminsaure

Es enthalt Tryptophan das auch bei anderen Dehydrogenasen (Milchsäuredehydrogenase sowie der Glycerinphosphatdehydrogenase) gefunden worden ist (94) Bei einer Tryptophanmangelernährung kommt es in der Bilanz zur Abnahme der Gesamtsauerstoffaufnahme (Williams und Elvehjem) (62) Über den Umsatz der Apofermente lassen sich keine genauen Angaben machen

Die *Pyridincofermente* gehoren zu der Klasse der Nucleotide Man kennt drei verschiedene Formen (Abb 31) (27) Diphosphorpyridinnucleotid (DPN) Triphosphor

Isotopenexperimente nach, daß alles Kreatinin im Urin letztlich aus Kreatin stammt und daß der Kreatinumsatz der Kreatininausscheidung äquivalent, außerordentlich konstant und unabhängig vom zugefütterten Kreatin ist. Während die Kreatininausscheidung auch bei körperlichen Belastungen, Muskelarbeit und Krankheit in Abhängigkeit von der gesamten Muskelmasse sehr konstant ist, schwankt die Kreatinausscheidung beträchtlich. Im Wachstum findet man eine physiologische Kreatinausscheidung. Die Frau scheidet ebenfalls regelmäßig kleine Mengen Kreatin aus, der Mann jedoch nicht. Die direkte Entstehung von Kreatinin aus Kreatin in vitro wurde zwar nachgewiesen, doch scheint der Reaktion keine besondere biologische Bedeutung zuzukommen. Die Entstehung von Kreatinin aus Kreatin in vivo setzt die Bildung von Kreatinphosphat voraus, das wie LENNQUIST (76) sowie BORSOOK und DUBNOFF (77) nachgewiesen haben, unter physiologischen Bedingungen in vitro in anorganisches Phosphat und Kreatinin zerfallen kann. Über die physiologischen Entstehungsbedingungen von Kreatinin aus Kreatinphosphat (Beteiligung eines Enzyms?) sowie die Bedeutung der Reaktion für den cellulären Stoffwechsel des Muskels weiß man nichts. Da die Kreatininbildung unabhängig von Arbeit und körperlicher Belastung ist, kann sie nicht mit der Muskelkontraktion an sich zu tun haben. Andererseits ist die Kreatininbildung proportional der Gesamtmuskelmasse, die etwa 50% des Gesamtkörpergewichtes ausmacht.

Ist die Atmung nicht ausreichend, so greift die Zelle auf die Reservesubstanzen Glykogen und Kreatinphosphat zurück. Das Kreatinphosphat wird zu Kreatin abgebaut, das freie Kreatin über die Blutbahn durch die Niere ausgeschieden (Abb. 30).

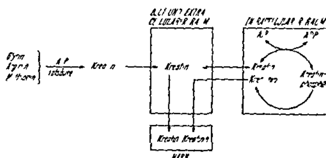


Abb. 30. *Schematische Darstellung des Kreatinstoffwechsels*

So tritt die Kreatinurie bei einer Fülle von pathologischen Zuständen auf, die alle im wesentlichen auf eine lokale oder generalisierte Schädigung der Atmungskettenphosphor[illegible]

sind (A[illegible]

Entkopp[illegible]

vergiftungen usw.)

Im *Grundumsatz* werden nur generalisierte Erkrankungen der Zellatmung sichtbar. Auch sie sind nur dann meßbar, wenn es trotz der Symptomatik der betreffenden Krankheit gelingt, den Grundumsatz unter tatsächlichen Ruhebedingungen zu messen. Mit Ausnahme der Schilddrüsenstörungen ist eine Senkung des Grundumsatzes gewöhnlich das Symptom eines Substrat- oder Fermentmangels oder einer Vergiftung der Atmungskette.

D ... bstituierte *Nicotinsaureamid*, das als ... n Namen gibt Nicotinsäureamid ist ... preventing)Faktor) Es gehort zur Gruppe der B-Vitamine Biologisch wird es aus Tryptophan uber verschiedene Stufen (Abb 32) synthetisiert Nicht alle hoher entwickelten Organismen sind zur

Abb 32 *Synthese und Stoffwechsel des Nicotinsaureamids*

Synthese von Nicotinsaureamid in genugendem Maße befahigt Der menschliche Organismus kann das Vitamin in geringem Maße aus Tryptophan in der Leber sowie durch bacterielle Synthese im Darm herstellen Der Nicotinsäureamidbedarf des menschlichen Stoffwechsels wird jedoch auf diese Weise nicht gedeckt, so daß der Mensch auf zusatzliche Zufuhr von Nicotinsaureamid angewiesen ist

Neben den Pyridincofermenten und dem freien Nicotinsäureamid kommt auch die *Nicotinsaure* in Tier- und Pflanzenwelt in weiter Verbreitung vor Als Vitamin konnen

ausscheidung auch bei körperlichen Belastungen Muskelarbeit und Krankheit in

der Mann jedoch nicht Die direkte Entstehung von Kreatinin aus Kreatin in vitro wurde zwar nachgewiesen doch scheint der Reaktion keine besondere biologische *Bedeutung zuzukommen Die Entstehung von Kreatinin aus Kreatin in vivo setzt die* Bildung von Kreatinphosphat voraus das wie LUNDQUIST (76) sowie BORSOOK

Enzyms [1]) sowie die Bedeutung der Reaktion für den cellulären Stoffwechsel des Muskels weiß man nichts Da die Kreatininbildung unabhängig von Arbeit und *körperlicher Belastung ist kann sie nicht mit der Muskelkontraktion zu sich zu tun* haben Andererseits ist die Kreatininbildung proportional der Gesamtmuskelmasse die etwa 50% des Gesamtkörpergewichtes ausmacht

Ist die Atmung nicht ausreichend so greift die Zelle auf die Reservesubstanzen Glykogen und Kreatinphosphat zurück Das Kreatinphosphat wird zu Kreatin abgebaut das freie Kreatin über die Blutbahn durch die Niere ausgeschieden (Abb 30)

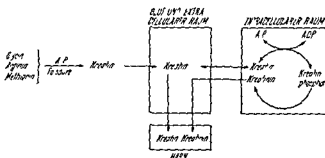


Abb 30 *Schematische Darstellung des Kreatinstoffwechsels*

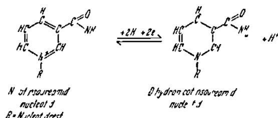
So tritt die Kreatinurie bei einer Fülle von pathologischen Zuständen auf, die alle im wesentlichen auf eine lokale oder generalisierte Schädigung der Atmungskettenphosphorylierung oder auf ihre intermittierte Insuffizienz im Körper zurückzuführen sind (Vitamin E Mangel Vitamin B_1 Mangel, Hyperthyreose, Hunger Diabetes nach Entkopplungsgiften (Dinitrophenol) Urethan Schlafmittel, Monobromessigsäurevergiftungen usw)

Im *Grundumsatz* werden nur generalisierte Erkrankungen der Zellatmung sichtbar Auch *sie* sind nur dann meßbar, wenn es trotz der Symptomatik der betreffenden Krankheit gelingt den Grundumsatz unter tatsächlichen Ruhebedingungen zu messen Mit Ausnahme der Schilddrüsenstörungen ist eine Senkung des Grundumsatzes gewöhnlich das Symptom eines Substrat oder Fermentmangels oder einer Vergiftung *der Atmungskette*

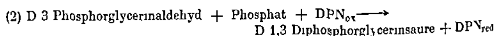
(100) Sie finden in den Organen des Hundes im Durchschnitt folgende Konzentrationen pro Gramm Frischgewicht Leber 153 γ, Nierenrinde 95 γ, Skelettmuskulatur 71 γ, ausgedruckt als Nicotinsäureamid LANG (101) gibt für den Gehalt an Coferment (DPN und TPN) pro Gramm Frischgewicht folgende Daten Muskel 280 γ, Leber 245 γ, Niere 200 γ, Herz 190 γ, Hirn verschiedener Tierarten 100—130 γ Das Vitamin liegt also im Gewebe fast vollständig in der funktionell aktiven gebundenen Form vor Es wird im Körper nicht gestapelt

Das Vitamin, d h die freie Säure und das Amid werden nur zu geringen Teilen unverändert durch den Harn ausgeschieden, etwa 10—30% erscheinen in der Form der methylierten Verbindung und die gleiche Menge in der Form des 6 Pyridonderivates Nicotinursäure tritt im Harn nur nach Einnahme größerer Vitaminmengen auf CAYER und CODY (102) fanden bei einer täglichen Zufuhr von 12,7 mg Nicotinsäureamid in der Nahrung bei 22 Normalpersonen 2 5—12,2 mg des N Methylnicotinsäureamids pro Tag im Harn Wie PERLZWEIG und Mitarbeiter (103) angeben, stieg nach einer Testdosis von 500 mg Nicotinsäureamid per os bei sechs Personen die Ausscheidung des methylierten Derivats auf 39—113 γ pro cm³ Harn an Die gleichen Autoren stellten fest daß bei oraler Gabe von 5 g D,L Tryptophan die Tagesmenge von N Methylnicotinsäureamid im Harn von 5,4 mg auf 10 3 mg ansteigt (104) Vom 6 Pyridonderivat werden vom Menschen normalerweise 2 5—12 mg pro Tag ausgeschieden Die Menge steigt nach Testdosen von 600—900 mg Nicotinsäureamid auf 100 mg an

Die Funktion des Vitamins ist durch seine *Pyridinstruktur* bedingt Der 5 wertige Stickstoff des Pyridiniumringes in den Pyridincofermenten kann durch Aufnahme von Wasserstoff chemisch zum 3 wertigen Stickstoff reduziert werden Diese Reaktion ist reversibel.



Im Stoffwechsel wird die Reduktion und Oxydation des Ringes durch Enzyme katalysiert Hierbei wird die Wirkungsgruppe des Cofermentes an ein Apoferment (Dehydrogenase) gebunden, auf dessen Oberfläche sie mit dem spezifischen Substrat unter Austausch von Wasserstoff reagiert Das Substrat wird oxydiert, die Wirkungsgruppe reduziert oder umgekehrt So wird bei der Glykolyse das D Glycerinaldehyd 3 phosphat nach Anlagerung von anorganischem Phosphat mit Hilfe der spezifischen Glycerinaldehyd 3 phosphatdehydrogenase durch ein Pyridincoferment zu 1 3 Diphosphor D glycerinsäure oxydiert



(2) D 3 Phosphorglycerinaldehyd + Phosphat + DPN_{ox} ⟶ D 1,3 Diphosphorglycerinsäure + DPN_{red}

Die Cofermente werden enzymatisch reoxydiert Der Wasserstoff wird entweder mit Hilfe einer spezifischen Dehydrogenase wieder von einem Stoffwechselsubstrat übernommen, z B Brenztraubensäure unter Bildung von Milchsäure



Brenztraubensäure + DPN_{red} ⟶ Milchsäure + DPN_{ox}

lagerungen, die ihr Wachstum ermöglichen Sie sind komplex und biochemisch noch schwer zu übersehen Das Kernproblem des Wachstums ist das Problem der Form bildung, zu dessen Lösung bis heute kein Weg gefunden werden konnte

Wie in allen Körperzellen findet man auch in den Krebszellen die beiden energie liefernden Prozesse, *Atmung* und *Gärung*, nebeneinander Ihre quantitativen Größen konnten in den letzten Jahren an reinem Tumormaterial, den von LOEWENTHAL und JAHN (78) entdeckten Ascitesk rebszellen, die von LETTRÉ (79) als Versuchsobjekt in die Krebsforschung eingeführt wurden, gemessen werden Diese Zellen haben alle Eigenschaften einer extrem entdifferenzierten, äußerst malignen Krebszelle Sie lassen sich in der Bauchhöhle von Mäusen züchten und frei von normalen Körper zellen als Reinkultur gewinnen Man findet in den Ascitesk rebszellen wie in den normalen Körperzellen alle Fermente der Atmungskette (CHANCE (80)) LINDBERG und ERNSTER (81) haben die Größe der Atmungskettenphosphorylierung von Ascites krebszellen Mitochondrien bestimmt Sie fanden P/O Verhältnisse von 2,0 (Substrat Malat) CHANCE und HESS (61) konnten wahrscheinlich machen, daß die Atmungs kettenphosphorylierung unversehrter Ascitestumorzellen sich wie in der normalen Körperzelle durch Dicumarol entkoppeln läßt

Der Substratcyclus (Citronensäurecyclus) ist in den Krebszellen in der gleichen Weise wie in den normalen Zellen angelegt Die Regulation der Atmung intakter Ascitestumorzellen durch das ATP System zeigt keine prinzipiellen Unterschiede gegenüber den an Mitochondrien normaler Zellen gefundenen Verhältnisse (61)

Vergleicht man den Umsatz der Zellatmung von Ascitesk rebszellen, gemessen am Sauerstoffverbrauch, mit dem Umsatz normaler Zellen, so zeigen sich erhebliche Unterschiede In Tabelle 30 sind die Daten verschiedener Gewebe zusammengestellt Neben den Q Werten des Sauerstoffverbrauches sind, auf der Grundlage eines P/O Verhältnisses von 3,0, die Ausbeuten an energiereichem Phosphat (ATP) angegeben Der Umsatz der Atmung und damit die Ausbeute an nutzbarer Energie sind gegen *über den normalen Zellen um 50% erniedrigt Man findet also keine qualitativen*, wohl aber *quantitative Unterschiede* in der Zellatmung normaler und krebsiger Zellen

Als WARBURG (54) 1923 die hohe Glykolyse der Tumorzellen entdeckte, wußte man noch nichts von den Fermenten und Einzelreaktionen der Glykolyse Inzwischen sind in den dreißiger Jahren die einzelnen Reaktionen bekannt und die Glykolysefermente entdeckt und kristallisiert worden Man hat keinen Unterschied zwischen den Fer menten normaler Zellen und Krebszellen gefunden WARBURG (82) konnte zeigen, daß kristallisierte Glykolysefermente vom Muskel und von Tumoren in ihren kinetischen Eigenschaften vollkommen übereinstimmen Es ist also sicher, daß die Zuckerspal tung in den Krebszellen von den gleichen Fermenten katalysiert wird, wie in den normalen Körperzellen Vergleicht man jedoch die glykolytischen Umsätze von Krebs und normalen Körperzellen, wie sie auf Tabelle 30 zusammengestellt sind, so findet man wie bei den Atmungsumsätzen, erhebliche Unterschiede (Die ATP Ausbeute ist zum Vergleich angegeben) Bei der Glykolyse der Tumorzelle wird 60mal mehr als bei der Glykolyse der normalen Körperzelle (Leber und Niere) und mehr als doppelt soviel wie bei den embryonalen Zellen umgesetzt

Vergleicht man die Ausbeuten von Glykolyse und Atmung miteinander, so zeigt sich daß die Atmung mit geringem Substratverbrauch große Energiemengen frei machen kann (38—42 mol ATP pro mol Glucose) die Glykolyse bei gleichem Sub stratverbrauch wesentlich weniger (2 mol ATP pro mol Glucose) (S 104) Stellt man nun die Atmungs und Glykolysewerte von normalen und krebsigen Zellen einander

Untersuchungen durch italienische Kliniker am Ende des 18 Jahrhunderts ergaben den Zusammenhang der Erkrankung mit bestimmten Ernährungsbedingungen Lombroso erkannte eine Beziehung der Pellagra zum Mais Bis in die jüngste Zeit gehörte die Pellagra zu den verbreitetsten Krankheiten obwohl sie bereits in den vergangenen Jahrhunderten durch diätetische Maßnahmen behandelt und einigermaßen beherrscht werden konnte

Im Jahre 1912 isolierte Funk (106) bei seinen Arbeiten über die Beri Beri aus Hefe das *Nicotinsäureamid* ohne dessen Zusammenhang mit der Pellagra zu erkennen Er stellte jedoch drei Jahre später die Theorie auf, daß die Pellagra eine Mangelerkrankung sei Erst die Arbeiten von Goldberger (107) über den PP Faktor (pellagra preventing factor) führten schließlich zu der Einordnung der Pellagra in die Gruppe der Avitaminosen Elvehjem (108) erbrachte 1937 den Nachweis, daß die Hunde (black tongue) und Rattenpellagra durch Zufuhr von Nicotinsäureamid geheilt werden kann Fouts (109), Spies (110) Frontali (111) und andere Autoren berichteten über die erfolgreiche Behandlung der Menschenpellagra durch Nicotinsäureamid Damit wurde das bereits 1867 durch Huber (112) chemisch dargestellte Nicotinsäureamid als Vitamin charakterisiert Die Stoffwechselfunktion des Vitamins entdeckten Warburg und Christian 1932 (33) (S 122)

Nachdem die Funktion des Vitamins geklärt und andererseits die einwandfreie tierexperimentelle Erzeugung der Avitaminose durch Fortlassen von Niacin aus der Nahrung gelungen war konnte *die Frage nach dem Entstehungsmechanismus* der klinischen Symptomatik der Avitaminose gestellt werden Das klinische Bild der Pellagra ist pathogenetisch von einer Störung enzymatischer Zellfunktionen herzuleiten Handler (113) hat durch tierexperimentelle Untersuchungen das Problem zu lösen versucht Der Handlersche Hund erkrankt durch typische Nicotinsäuremangeldiät an Pellagra Einige Wochen nach Beginn der Diät tritt eine schwarze Zunge mit Veränderungen der buccalen Mucosa des Gaumens und des Zungengrundes auf Die Schleimhaut rötet sich, schwillt an und ulceriert Auf den zentralen Zungenpartien kommt es zu schwarzen Pigmentationen Schließlich ist die Schleimhaut der Speiseröhre und des gesamten Magendarmtraktes an den Veränderungen beteiligt Es treten Nervenstörungen auf Die Untersuchung des Blutes ergibt Acidose, Ansteigen der Gesamtserumproteine Abfall der Leucocyten und Auftreten einer Anämie Der Hund stirbt in diesem Stadium (erste Phase) an den Folgen der Austrocknung Durch Zufuhr von Nicotinsäureamid kann das Krankheitsbild prompt geheilt werden

Angeregt durch die Beobachtungen der stark hervortretenden Austrocknung untersuchte Handler den Einfluß von Salzlösungen auf diesen Zustand und fand, daß Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung sämtliche Symptome auch ohne Zufuhr von Nicotinsäureamid rückgängig machen können Wird aber neben den Infusionen die Mangeldiät fortgesetzt so stirbt der Hund bei zunehmender Schwäche, Gewichtsabfall und Paralyse nach einigen Monaten im Atemstillstand Auch diese zweite Phase des Krankheitsbildes kann durch die Zufuhr des Vitamins noch beseitigt werden Vielleicht wird durch die Salzinfusion ein erstes Mangelsymptom durch Substitution einer besonderen Stoffwechselfunktion des Vitamins überwunden bis schließlich andere Mangelerscheinungen überwiegen die den Exitus letalis herbeiführen In der ersten Phase ist der Cofermentgehalt der Muskulatur, Erythrocyten und anderen Geweben nicht wesentlich verändert Lediglich die Leber zeigt eine geringgradige Abnahme In der zweiten Phase kommt es dann zu einem starken Absinken des Gehaltes an Pyridincofermenten in den Erythrocyten

tragen werden können die Mitochondrien müssen autonom sein Es liegen heute Untersuchungen vor die diese Auffassung möglich erscheinen lassen (DARLINGTON (87))

In der zweiten Phase der Krebsentstehung kommt es nach WARBURG (54) zu einer Zellgenerationen erfordernden Adaption an ein Zelleben unter Bedingungen der irreversibel geschädigten Atmung Die Adaption besteht in dem Anstieg der Glykolyse die BURK (88) beobachtet hat Er fand daß die Glykolyse von Buttergelbtumoren bei Ratten in 200 Tagen allmählich auf den Maximalwert ansteigt Die auf Grund der geschädigten Atmung fehlende Energie wird durch die verstärkte Glykolyse gebildet Die Adaptionszeit ist die Latenzzeit zwischen der ersten Schädigung der Atmung und dem tatsächlichen Auftreten eines maligne wachsenden Krebses Sie ist beim Menschen soweit man bis heute weiß außerordentlich lang WARBURG (54) vermutet daß der Grund der langen Adaptionszeit in der außerordentlich niedrigen normalen Gärung gesunder Menschenzellen zu suchen ist Der Grund der hochgradigen Entdifferenzierung von Tumorzellen ist unbekannt Die Forschung wird im einzelnen noch weiter zeigen müssen wieweit diese Vorstellungen über die Krebsentstehung zutreffen

Zwischen dem Tumorgewebe und dem Wirtsorganismus kommt es zu zahlreichen Wechselwirkungen Der Tumor entzieht dem Wirtsorganismus neben vielen Wachstumsfaktoren und Elektrolyten Zucker und Aminosäuren Andererseits gibt er die Endprodukte der Glykolyse an das Blut ab Ist der Tumor groß genug dann können die Endprodukte der Glykolyse die Brenztraubensäure und die Milchsäure im Blute vermehrt gefunden werden Die Wechselwirkungen betreffen auch hochmolekulare Stoffe So ist seit langem bekannt daß Veränderungen von Enzymkonzentrationen in Organen und vor allem im Serum zu beobachten sind wenn irgendwo im Organismus ein Tumor wächst Von praktischer Bedeutung ist das Verhalten der sauren Phosphatase bei metastasierenden Prostatacarcinomen WARBURG (33) hat 1943 eine Vermehrung von Gärungsfermenten im Serum tumorkranker Ratten beobachtet Im fortgeschrittenen Stadium wurde bei Patienten mit Prostatakrebs ebenfalls ein

ist bis heute nicht bekannt geworden

Physiologie und Klinik der Pyridinfermente

Physiologie des Nicotinsäureamids und seiner Fermente

Im Jahre 1904 entdeckten HARDEN und YOUNG (91) das Coferment der Gärung (Coferment I) Bei ihren Studien über die Oxydation von Glucose 6 phosphat fanden WARBURG und CHRISTIAN (33) ein ähnliches Coferment (Coferment II) Sie konnten nachweisen daß die Wirkungsgruppe dieses Coferments das Amid der Nicotinsäure ist und entdeckten schließlich daß der Harden Youngsche Faktor die gleiche Wirkungsgruppe enthält Nicotinsäureamid kann durch partielle Hydrierung Wasserstoff aufnehmen und durch Dehydrierung wieder abgeben Darauf beruht die Funktion dieser Wirkungsgruppe im Stoffwechsel

Die *menschliche Pellagra* ähnelt in vieler Hinsicht der Hundepellagra Die Cofermentkonzentrationen in der Muskulatur und im Blute sind stark herabgesetzt entsprechend dem Stadium der Erkrankung Über Veränderungen des Salz und Wasserhaushaltes liegen keine besonderen Erfahrungen vor Ob man die Schleimhautveränderungen einer Nebennierenstörung unterordnen kann ist fraglich, wenn auch die Verwandtschaft des Bildes mit dem Morbus Addison darauf hinweist

Verschiedene Autoren haben die Symptome des *zentralen Nervensystems* auf eine begleitende Beri Beri zurückführen wollen Die Symptome lassen sich gewöhnlich aber nicht durch Aneurin, sondern durch Niacin beseitigen JOLLIFFE und seine Mitarbeiter (116) sind der Ansicht, daß die Pellagra Encephalopathie sich aus den Prodromi so schnell und akut entwickeln kann, daß Haut- und Schleimhautsymptome wegen des schnell eintretenden tödlichen Endes nicht mehr zur Ausbildung kommen Bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Pyridinfermenten und Hirnstoffwechsel muß berücksichtigt werden, daß das Gehirn eine hochkonzentrierte Nucleosidase enthält, die auf einen hohen Cofermentumsatz hindeutet, und daß das alleinige Substrat Glucose ist, deren Oxydation einen besonders hohen Bedarf an Pyridincofermenten aufweist Besonders wesentlich ist aber der Befund, daß das Gehirn gegenüber Sauerstoffentzug sehr empfindlich ist, also stark von einer vollgeordneten Zellatmung abhängt STRUGHOLD (117) betont gerade diese Zusammenhänge, indem er den Mangel an Vitamin den Hypoxydosen unterordnet Warum die Pellagra das Hirn schädigt die Beri Beri jedoch vor allem periphere neurologische Schäden setzt, ist nicht klar Offenbar macht sich der mangelnde Abbau der Brenztraubensäure und α Ketoglutarsäure bei der menschlichen Beri Beri im Hirn nicht so ausdrücklich bemerkbar

Der *Herzmuskel* ist ein empfindlicher Indikator für eine normale Nicotinsäurezufuhr Er benötigt zu normaler Funktion hohe Cofermentkonzentration Am geschädigten Kaninchenherzmuskel zeigen kleine Gaben von Nicotinsäure bereits Besserung der Herzleistung und des EKG (CALDER (118)) Die EKG Veränderungen bei menschlicher Pellagra (S 134) bringen die mangelnde energetische Versorgung des Herzmuskels zum Ausdruck Die Form der EKG Veränderungen zeigt eine Ähnlichkeit mit dem Bilde beim Morbus Addison und unterstützt die Hypothese daß bei der Pellagra eine Nebennierenstörung auftritt

Nicotinsäureamidmangel zeigt sich an der Leber erst im fortgeschrittenen Stadium anatomisch als Verfettung und biochemisch durch Absinken des Cofermentgehaltes Der Leberschaden führt zu Ausscheidung von Coproporphyrin III im Harn Die Ausscheidung dieses Pigmentes wird bei der menschlichen Pellagra besonders nach der Auffassung von SPIES (119) als diagnostische conditio sine qua non angesehen Sie tritt jedoch erst dann hervor wenn der Leberschaden manifest ist Die Ausscheidung wird fast regelmäßig beobachtet, wenn Alkoholmißbrauch zur Pellagra hinzu kommt Im allgemeinen findet man das Pigment bei vielen Leberstörungen, sei es bei primären Leberschäden oder sekundären Affektionen bei Grundumsatzerhöhungen Magendarmstörungen Infektionen Unterernährung usw Daher ist die Ausscheidung des Pigmentes für die Pellagra nicht pathognomonisch

Über die Pathogenese der pellagrösen Hautveränderung ist man nicht informiert Hautreize durch Sonnen oder Röntgenstrahlen, auch durch Hitze, können ihr Auftreten beschleunigen In gleicher Weise begünstigt das Sonnenlicht auch die Manifestation der anderen Symptome der Erkrankung, wie Erbrechen Appetitlosigkeit Diarrhoe oder psychotische Erscheinungen Besondere Beziehungen der Sonnenbestrahlung zum Porphyrinstoffwechsel, die früher als Ursache der Pellagradermatose

Tabelle 35 *Iminosaurenzusammensetzung der kristallisierten Glycerinaldehyd 3 phosphat dehydrogenase* (oxydierendes Garungsferment) aus Kaninchenmuskel Molekulargewicht 99000 (nach S F VELICK und E RONZONI (93))

Aminosaure	g Aminosaure pro 100 g Enzymprotein
Alanin	6 7
Arginin	5 2
Asparaginsaure	12 4
Glutaminsaure	6 8
Cystein	1 1
Glycin	6 0
Histidin	5 0
Isoleucin	9 1
Leucin	6 8
Lysin	9 4
Methionin	2
Phenylalanin	5 5
Prolin	3 7
Serin	8 5
Threonin	7 6
Tryptophan	2 0
Tyrosin	4 6
Valin	12 0
Amid NH_2	1 2

erfolgt im Gegensatz zu der bei den Nucleinsauren ublichen (S 528) durch eine Pyrophosphatbrucke TPN ist am dritten C Atom der Ribose im Adenosin mit einem weiteren Molekul Phosphat verestert Coenzym III das erst in der letzten Zeit aufgefunden wurde, ist ein Mononucleotid Nicotinsaureamidribosediphosphat

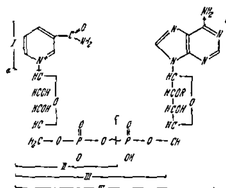


Abb 31 *Strukturformel der Pyridincofermente*

I Nicotinsaureamid
II NMN (Nicotinsaureamidmononucleotid)
III Coenzym III
IV R H DPN (Diphosphorpyridinnucleotid Cozymase Coenzym I Codehydrogenase I)
R PO_3H_2 TPN (Triphosphorpyridinnucleotid Coenzym II Codehydrogenase II)
a b c Stellen fermentativen Abbaues Erlauterung im Text
~ P Energiereiche Phosphatbindung

kohlenhydratreiche, jedoch eiweiß- und vitaminarme Nahrungsquelle benutzt wird. *So findet man die Krankheit in großen Endemiecentren in subtropischen und tropischen Regionen und im mittleren Orient.* In Europa kommt sie in Rumänien, Spanien, Italien und Südfrankreich vor. 1906 beobachtete man in Rumänien noch über 100000 Erkrankungsfälle. Heute finden wir die Krankheit besonders in den Großstädten und Industriebezirken. Meist sporadisch auftretend, wird sie im Frühjahr und frühen Sommer *häufiger beobachtet. Da die Erkrankung schleichend und uncharakteristisch* verlaufen kann, sind Fehldiagnosen häufig.

Bei der *endemischen Pellagra* handelt es sich um die echte, durch Vitaminmangel in der Nahrung auftretende Avitaminose, die hauptsächlich die arme Bevölkerung sowie Menschen, die unter besonderen Bedingungen leben (Kriegsgefangene usw.) *betrifft. Die sekundäre Pellagra kann als Zweitkrankheit bei vielen anderen Erkrankungen auftreten.* Vermehrter Bedarf an Nicotinsäureamid tritt bei Schwangerschaft, Diabetes, Hyperthyreose, Infektionskrankheiten, Fieber, Leukämie, Morbus Addison, allgemein allen grundumsatzsteigernden Zuständen, Röntgenkater, bei einseitiger Ernährung (unausgeglichene Zusammensetzung der Nahrungseiweiße an *Aminosäuren steigert den Bedarf an Nicotinsäureamid), körperlicher Arbeit* auf; durch schlechte Resorptionsverhältnisse und Dysbacterie, wie sie bei chronischer Diarrhoe, Sprue, Cöliakie vorliegen, wird die Zufuhr des Vitamins vermindert. Weiterhin findet man eine sekundäre Pellagra durch verminderte Ausnutzung des Vitamins im Zellstoffwechsel infolge von Parenchymschädigungen (verminderte Synthese der Cofermente aus den Vitaminen sowie gestörte Synthese der Fermentproteine), besonders bei der Lebercirrhose.

Da die Erkrankung gewöhnlich nicht als isolierte Nicotinsäureamid-Avitaminose (oder Hypovitaminose), sondern im Verein mit anderen Mangelzuständen bzw. allgemeiner Unterernährung auftritt, ist die Symptomatologie nicht immer klassisch ausgeprägt. Alter, Konstitution sowie der jeweilige Ernährungs- und Allgemeinzustand sind für die Ausbildung der Symptome von wesentlicher Bedeutung. Das klinische Bild einer Pellagra bei Diabetes mellitus hat eine andere Form als das Bild einer Pellagra bei Unterernährung und normaler Kohlenhydratdisposition. Derartige Faktoren verschieben den Schwerpunkt der Erkrankung von dem einen auf das andere Leitsymptom (Haut, Magendarmtrakt, ZNS). Die mehr chronische Form tritt von Jahr zu Jahr erneut zumeist im Frühjahr mit sich verstärkenden Symptomen auf. Die akute Form kann mit schweren Erscheinungen in kurzer Zeit zum Tode führen.

Die gewöhnlich Wochen andauernden *Prodromi* und die Beschwerden der *latenten Hypovitaminose* beginnen mit psychoneurosen Symptomen: Allgemeine Abgeschlagenheit und Schlaffheit mit Gliederschmerzen, Schlaflosigkeit, schnelle Ermüdbarkeit, Konzentrationsunfähigkeit besonders bei Schulkindern, Vergeßlichkeit, Ideenflucht und Depressionen. Kopf- und Kreuzschmerzen entwickeln sich langsam. Es folgen Appetitlosigkeit, Zungen- und Magenbrennen, dann Durchfall mit Leibschmerzen, Erbrechen nach dem Essen, schließlich Gewichtsabnahme. Bei manchen Patienten stehen Klagen über Bewegungsunfähigkeit im Vordergrund: sie können nicht treppensteigen, haben müde und schmerzhafte Beine, kalte Füße und Ameisenlaufen (114).

In klassischen Fällen entwickelt sich aus den Prodromi das auf das Nervensystem, die Schleimhaut und die Haut ausgedehnte Bild. Das *Nervensystem* zeigt multiforme psychiatrisch-neurologische Symptome, die unter dem Namen Pellagra-Encephalopathie zusammengefaßt sind (*116*). Dabei kommt es zu einem Zusammenbruch der

Nicotinsäureamid und Nicotinsäure sich gegenseitig ersetzen Daher werden beide Stoffe unter einem Namen *Niacin*, zusammengefaßt Niacin findet sich besonders reichlich in Hefe, Getreidekeimen, Gemüse, Milch Leber, Niere und Muskelfleisch

Im Organismus wird das Vitamin enzymatisch in Cofermente umgewandelt (Abb 33) Die anderen Bausteine Adenosintriphosphat und Ribose 1 phosphat, werden unter normalen Bedingungen in der Zelle ständig synthetisiert und sind in genügender Konzentration vorhanden um eine ausreichende Cofermentsynthese zu gewährleisten Das Vitamin wird nach Amidierung der freien Säure in das Mononucleotid umgewandelt das dann mit Adenosintriphosphat weiter unter Bildung der Dinucleotide DPN und TPN reagiert Bei der Coenzym III Synthese dürfte das Nicotinamidmononucleotid durch Übernahme eines Moleküls Phosphat von einem Phosphatdonator in das Coenzym III übergehen

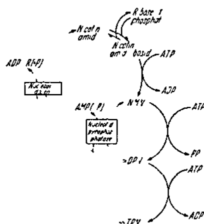


Abb 33 *Synthese und Abbau der Pyridincofermente*

In ihren Einzelschritten ungeklärte Abbaureaktionen sind gestrichelt (Nicotinamid = Nicotinsäureamid)

Der Abbau der Cofermente erfolgt entweder auf dem Wege einer nucleosidaseartigen Spaltung unter Abtrennung von freiem Nicotinsäureamid (Abb 31 bei a) über eine Desaminierung des Adenins (Abb 31 bei b) oder eine pyrophosphatatische Spaltung (Abb 31 bei c) Die Nucleosidase ist von besonderer Bedeutung da sie nur die oxydierte Form der Cofermente DPN und TPN angreift und durch Nicotinsäureamid gehemmt wird Diese Eigenschaft des Fermentes dürfte bei der Regulation der Cofermentkonzentrationen in der Zelle eine Rolle spielen (S 127) (McIlwain (95))

Die *Hauptabbauprodukte* des *Nicotinsäureamids* sind das N Methylnicotinsäureamid (96) sowie das N Methyl 6 pyridon 3 carboxylamid (97) (Abb 32) Bei Anwesenheit eines Methyldonators wie Methionin sowie energiereichen Phosphates kann das Vitamin durch das aktivierte Methionin methyliert und weiter durch eine aerobe Oxydase (Chinonoxydase) in das 6 Pyridonderivat umgesetzt werden Das methylierte Produkt läßt sich nach Behandlung mit Alkali und Extraktion mit Butanol durch seine intensiv blaue Fluoreszenz im UV Licht nachweisen (Robinson (6) und György (4)) Nicotinursäure spielt als Abbauprodukt nur eine geringe Rolle Trigonellin das man früher als Hauptabbauprodukt ansah wird mit der Nahrung zugeführt und unverändert wieder ausgeschieden

Das Vitamin wird mit der Nahrung aufgenommen und als freie Säure oder Amid im Darm leicht resorbiert Die als Coferment gebundene Form des Vitamins wird nach enzymatischem Abbau im Darm ebenfalls resorbiert Im Blut sind etwa 90% des Vitamins in den Erythrocyten als Coferment gebunden Mit einer chemischen Methode fanden Carter und O Brien (98) im Durchschnitt etwa 438 γ (260—573 γ) in 100 cm³ Blut Isbell und Mitarbeiter geben mit einer microbiologischen Methode 590—930 γ in 100 cm³ Serum an und erfassen damit alle microbiologisch dem Nicotinsäureamid äquivalenten Stoffe (99) Über die Menge der im Gewebe vorhandenen freien und zu 90% gebundenen Form des Vitamins berichten Dunn und Handler

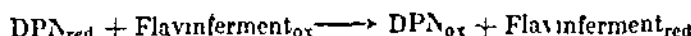
wechseln können. Der Magensaft wird anacide und schließlich histaminrefraktär, das Pancreas schränkt seine Fermentsecretion ein. Die Folgen der Schleimhautstörungen sind starke Abmagerung und zunehmender Verfall. Bei der Frau gehören auch frühzeitig auftretende entzündliche Veränderungen der Vagina zum klinischen Bild.

Die besonders im Frühjahr und Sommer unter dem Einfluß der Sonnenbestrahlung, auch nach Hitze oder Röntgenstrahlen auftretenden *Hautveränderungen* (Abb. 37) beginnen mit flüchtigen symmetrisch ausgebildeten Erythemen an den unbedeckten Körperteilen, an den einer mechanischen Beanspruchung besonders ausgesetzten Stellen sowie unter den Brüsten, in den Genitalfalten und in den sub scrotalen Regionen. Die Rötung ist gegen die Umgebung scharf abgegrenzt. Schwellungen, gelegentlich Blasen und Geschwürbildung kommen vor. Die voll ausgebildeten Erytheme sehen dunkelrot aus, die Patienten machen den Eindruck, als ob sie einen Sonnenbrand hätten. Die dunkelroten Bezirke konfluieren später und werden braun pigmentiert. Die Haut brennt, juckt und fängt an zu schuppen, verhornt mit tiefen Rhagaden, die sich unter Umständen infizieren können, oder wird atrophisch. Zum Teil entstehen Hyperkeratosen, wie z. B. an den Nasolabialfalten und Akren. Trophische Störungen der Nägel kommen hinzu.

Herz und Kreislauf sind weniger betroffen. Das Kreislaufbild wird von niedrigem Blutdruck beherrscht. Im EKG findet sich eine Senkung oder Umkehr der T-Welle, gelegentlich eine Verlängerung der QT-Zeit, manchmal Niederspannung. Symptome von seiten des Herzens treten dann auf, wenn eine Pellagra-Schädigung einen bereits vorher vorhandenen Myocardschaden trifft. Nierenstörungen sind bei der Pellagra nicht bekannt. Gelegentlich wird über starke Diurese berichtet. Das Knochenmark reagiert nach einigen Wochen fast immer, besonders aber bei der Alkoholpellagra, mit einer Anämie hypo- oder hyperchromen Charakters (mit Megaloblasten im Knochenmark).

Die *Diagnose* ist einfach, wenn die typischen Pellagrasymptome von seiten der Haut und des Magendarmtraktes ausgeprägt sind. Neurologisch-psychiatrische Symptome komplizieren das Bild. Die Anamnese der Ernährungsverhältnisse kann Aufschlüsse geben. *Ein Therapieversuch mit Nicotinsäureamid in größeren Dosen* wird im Zweifelsfall die Ursache der Erkrankung klären helfen. Jedoch kann dieser Versuch bei zu weit fortgeschrittenen Stadien zu negativen Ergebnissen führen. Differentialdiagnostisch ist die Abtrennung der Pellagra des Zentralnervensystems gegen die Krankheiten des Rückenmarkes notwendig, besonders dann, wenn psychotische Bilder nicht ausgeprägt sind. Dies ist oft nur durch Erhebung des Ernährungsstatus möglich. Die peripheren neurologischen Erkrankungen können auch dem Bilde der funiculären Myelose bei der perniziösen Anämie gleichen. Das Blutbild *bzw. die Therapie wird in diesem Falle zur Klärung der Diagnose* beitragen. Das Wernickesyndrom (Polioencephalitis superior haemorrhagica Wernicke) und die Korsakoffpsychose gehören im Zusammenhang mit dem Alkoholismus ätiologisch mehr zu Beri-Beri. Die Abtrennung der Symptome von der Beri-Beri gelingt durch die Bestimmung der Brenztraubensäure im Blut (S. 115). Coproporphyrin III findet sich im Urin in den Fällen, in denen eine Schädigung der Leber (hauptsächlich durch Alkohol) vorliegt, in größeren Mengen. Die Ausscheidung dieses Farbstoffes ist jedoch nicht spezifisch (S. 130). Der Liquor cerebrospinalis ist normal. *Der Nicotinsäureamidgehalt des Vollblutes beträgt normalerweise 0,25—0,89 mg%.* Da er starken Schwankungen unterworfen ist, ist er kaum als Kriterium einer Erkrankung zu verwenden.

oder von der Wirkungsgruppe der Flavinfermente



$$\mathrm{DPN_{red}} + \mathrm{Flavinferment_{ox}} \longrightarrow \mathrm{DPN_{ox}} + \mathrm{Flavinferment_{red}}$$

Auf Abbildung 34 ist eine Reihe von Substraten, die ihren Wasserstoff mit Hilfe der Pyridingruppe unter Oxydation bzw Reduktion gegenseitig austauschen konnen, zusammengefaßt

Die Wasserstoffubertragung durch die Pyridinfermente spielt im Stoffwechsel eine vielseitige Rolle Der Citronensaurecyclus wird durch DPN und TPN abhangige Dehydrierungen standig in Gang gehalten Der Auf und Abbau der Aminosauren, der Fettsauren, des Cholins, die Synthese des Cholesterins aus Essigsaure, verschiedene Reaktionen der Steroide, die Umwandlung der Orotsaure in Dihydroorotsaure, des Retinins in Vitamin A, des Chinons in Hydrochinon, der SH Verbindungen in SS Verbindungen werden durch Pyridinfermente katalysiert Als Teil der Atmungskette ubertragen die Pyridinfermente Wasserstoff von den Substraten auf die Flavinfermente oder das Phyllochinon und leiten damit die wichtigsten energiegewinnenden Reaktionen ein

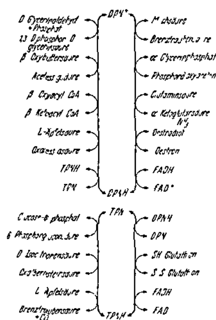


Abb 34 *Schematische Darstellung einiger durch Pyridinfermente katalysierter Wasserstoffverschiebungen*

Die Betrachtung der verschiedenen Funktionen der Pyridinfermente zeigt ihre Verknupfung mit den Umsetzungen der Kohlenhydrate, Aminosauren, Fette, Lipoide und vor allem den energieliefernden Reaktionen des Zellgeschehens Über die *Regulation ihrer Tatigkeit* weiß man wenig In der Zelle liegt ein Teil der Cofermente in der reduzierten, ein Teil in der oxydierten Form vor Das Verhaltnis der beiden Formen ist nicht konstant, sondern fluktuiert unter dem Einfluß von Substratangebot und Atmungsgroße Offenbar ist dieses Verhältnis bestimmend fur die Richtung, in der die Fermente den Wasserstoff ubertragen (HELMREICH, HOLZER, LAMPRECHT und GOLDSCHMIDT (1955), E. u. L. Cof. ...)

an oxydiertem Coferment den Umfang der Spaltung und damit die stationare Gesamtkonzentration der Cofermente Durch das Spaltprodukt, das Nicotinsaureamid, wird die Spaltung gehemmt

Pathologie des Nicotinsauremangels

Ein Mangel an Pyridinnucleotiden macht sich in einer Funktionsstorung der Pyridinfermente im Organismus bemerkbar Das klinisch manifeste Bild dieser Storungen wurde bereits im Jahre 1725 durch DON CASPAR CASAL in Spanien als „Mal de la Rosa" (skorbutische Lepra) beschrieben FRAPPOLI in Italien benannte die Krankheit 1771 mit dem heute noch ublichen Namen Pellagra (Pelle agra) Weitere

THEORELL (126) gelang es schließlich, die Bindungsform der Wirkungsgruppe im gelben Ferment aufzuklären. Er zerlegte das Ferment in eine Eiweißkomponente und in die gelbe prosthetische Gruppe und entdeckte, daß Alloxazin in ihr als Nucleotid (Flavinmononucleotid) gebunden ist. Er konnte auch die Eiweißkomponente und die prosthetische Gruppe wieder zu dem voll wirksamen Ferment zusammensetzen. Das Nucleotid wurde dann von KUHN und RUDY (127) synthetisiert und in seiner Konstitution aufgeklärt.

Wie die Proteine der Pyridinfermente sind die Eiweißkomponenten (*Apofermente*) der gelben Enzyme — soweit bis heute bekannt — reine Eiweißkörper. Einige gelbe Fermente konnten kristallisiert dargestellt werden (Tab. 36). Man kennt in keinem

Tabelle 36. *Kristallisierte gelbe Fermente mit Flavinadenindinucleotid als Coferment* (nach (5))

Enzym	Substrat
DPN-Cytochrom-reduktase	DPNH
TPN-Cytochrom-reduktase	TPNH
Xanthinoxydase	Xanthin Hypoxanthin Aldehyde Xanthopterin
Glycinoxydase	Glycin
L-Aminosäuren-oxydase	L-Aminosäuren
D-Aminosäuren-oxydase	D-Aminosäuren
Acyl-Coenzym-A-Dehydrogenase	Acyl-Coenzym A

Fall die Aminosäurezusammensetzung der Fermente. Versuche über die Wirkung eines Mangels an essentiellen Aminosäuren auf den Enzymgehalt der Rattenleber haben gezeigt, daß bei Mangel an Tryptophan und Methionin die Aktivität der Xanthinoxydase (ein gelbes Ferment, welches Xanthin zu Harnsäure oxydiert) stark vermindert ist (62). Eiweißarme Diät führt zu einer Abnahme des Gehaltes der Organe an gelben Fermenten (101).

Die prosthetische Gruppe der gelben Fermente kann als Mononucleotid (Flavinmononucleotid, FMN, Riboflavin-5'-phosphorsäure) oder Dinucleotid (Flavinadenindinucleotid, FAD) vorliegen (Abb. 38). Die *Wirkungsgruppe* ist der substituierte Isoalloxazinkern, nach dessen gelber Farbe die Fermente benannt werden. Die Verbindung des Pigments mit Ribitol ist das *Riboflavin* (Lactoflavin, Vitamin B_2, 6,7-Dimethyl-9-D-ribityl-isoalloxazin). Riboflavin ist ein in Wasser und Alkohol relativ schlecht löslicher Farbstoff. Das Molekül ist gegen Hitze und Oxydation beständig und fluoresziert in blauem und ultraviolettem Licht. Zu den auffallendsten Erscheinungen gehört seine Lichtempfindlichkeit. In neutraler Lösung wird unter Belichtung

ährend in

lloxazin)

fluores-

zierende Eigenschaft der Pigmente wird zur quantitativen Bestimmung benutzt.

der Muskulatur (zu 60%) und in anderen Organen die biochemischen Mangelerscheinungen treten deutlich hervor. Entsprechend der verschiedenen Empfindlichkeit der Pyridinfermente einzelner Organe wird dieses oder jenes Organ im Ablauf des Mangelzustandes früher oder später biochemisch geschädigt und schließlich anatomisch irreversibel verändert. Die klinische Symptomatik ist oft von Mangelerscheinungen anderer Vitamine nicht zu unterscheiden. Allgemein macht sich eine Funktionsstörung der Pyridinfermente besonders stark an den Organen bemerkbar, die sich durch große Empfindlichkeit gegen Sauerstoffentzug auszeichnen, so vor allem das Zentralnervensystem und die Nebennieren.

Die Ähnlichkeit der Symptome in der ersten Phase der Erkrankung des Handlerschen Hundes mit den Störungen der *Nebennierenfunktion* führte zu der Ansicht, die Todesursache der ersten Krise des Hundes sei in einer Störung der Nebennierenrindenfunktion zu suchen. HANDLER weist auf die Ähnlichkeit der Symptomatik der Pellagra und des Morbus Addison hin. Die Kreislaufverhältnisse, der niedrige Blutdruck, das EKG, der Salz- und Wasserhaushalt sowie die Pigmentierungen sind bei beiden Krankheiten ähnlich. In der Klinik sind Fälle beobachtet worden, die zunächst als Morbus Addison diagnostiziert und als solcher behandelt wurden, sich aber erst auf Behandlung mit Nicotinsäureamid endgültig besserten. Andererseits wurden Pellagrakranke beschrieben, die Veränderungen an den Nebennieren aufwiesen (THANNHAUSER (114)).

Die Ursache der von HANDLER beobachteten Austrocknung der Blut- und Schleimhautveränderungen ist die mangelnde Funktion von Pyridinfermenten, die gegenüber Nicotinsäureamidmangel offenbar besonders empfindlich sind und zu ihrer optimalen Wirkung im Vergleich zu anderen Dehydrogenasen des Organismus besonders hohe Konzentrationen an Nicotinsäureamidcoferment benötigen. Um welche Dehydrogenasen es sich dabei handelt, d. h. mit welchen Substraten die auf Cofermentmangel besonders empfindlichen Fermente reagieren, weiß man nicht. In diesem Zusammenhang muß man besonders an die Nebennieren denken, die den Salz- und Wasserhaushalt hormonell beherrschen. Betrachtet man die heute bekannten Reaktionen, die von der Essigsäure zur Synthese von Nebennierenrindensteroiden führen (Abb. 35), so zeigt sich, daß sie an zwei Stellen von Pyridinfermenten katalysiert werden. Man weiß auch, daß die Nebennieren durch einen sehr großen Sauerstoffverbrauch und, wie erwähnt, ähnlich dem Hirn durch hohe Empfindlichkeit gegen Sauerstoffentzug ausgezeichnet sind.

Die Beweise für diese pathogenetische Deutung der experimentell erzeugten Hundepellagra stehen noch aus. Vor allem kennt man die Zusammenhänge zwischen den Pyridinnucleotidkonzentrationen der Nebenniere und der normalen oder gestörten Hormonfunktion der Steroide nicht. Die Diskussion der bis heute vorliegenden Experimente ist jedoch ein Beispiel für den Versuch einer biochemischen Analyse eines Krankheitsbildes von der primären Ursache bis zum klinischen Symptom. Sie verdiente daher, in diesem Rahmen dargestellt zu werden.

Abb. 35. *Abhängigkeit der Nebennierensteroidsynthese von Nicotinsäureamid (DPN).* (nach STAUDINGER (115))

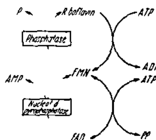


Abb 39 *Synthese und Abbau der Flavincofermente*

In ihren Einzelschritten unGeklarte Abbaureaktionen sind gestrichelt

Synthese und Abbau der Cofermente bereiten dem Organismus keine Schwierigkeiten Die Wege sind in Abbildung 39 dargestellt Die Bildung des Dinucleotids aus Riboflavin laßt sich z B in menschlichen Erythrocyten in vitro und in vivo leicht verfolgen Der Abbau des Nucleotids wird durch Nucleotidpyrophosphatase und Phosphatasen bewirkt Es ist bekannt daß das Vitamin im Dickdarm zerstort werden kann der Abbauweg ist aber noch nicht aufgeklart

Im Vollblut ist das Vitamin vor allem in den Blutkorperchen gebunden Im menschlichen Serum findet es sich als freies Riboflavin und FMN (zusammen 0 1—1 3 γ% im Durchschnitt 0 8γ%) und als FAD (zu 1 8—3 0 γ% im Durchschnitt 2 4 γ%) berechnet als Gesamtriboflavin zu ca 3 2γ% (Burch Bessey und Lowry (129)) Microbiologisch haben Strong und Mitarbeiter (130) im Blut 50 γ% Gesamtriboflavin gefunden Leucocyten enthalten 252 (237—293) γ% Erythrocyten 22 4 (18 0 bis 26 2) γ% (129) In den Geweben ist das Vitamin zu 70—90% als Dinucleotid (FAD) gebunden Raffay (131) hat bei drei Erwachsenen folgende Konzentrationen an Riboflavin gefunden (γ pro Gramm Frischgewebe) Herz 5—6 8 Lunge 1 3—1 6 Niere 5 3—11 Hirn 1 4—4 6 Leber 6 9—8 6 (Tailor und Mitarbeiter (132) fanden in der Leber 16—18 γ Riboflavin pro Gramm Frischgewicht)

Riboflavin wird nach Abbau aus der gebundenen Form hauptsachlich durch die Niere zum geringen Grade auch in der Galle ausgeschieden Die Ausscheidung im Stuhl (30—50%) wird von der Synthese des Vitamins durch Darmbacterien mit bestimmt Nach Bilanzversuchen (Urin und Stuhlausscheidungen) von Davis und Mitarbeitern (133) scheidet der Mensch bei taglichen oralen Dosen von 0 161 mg 2 8% bei 1 017 mg 11 8% bei 1 234 mg 14 3% bei 7 164 mg ca 40% durch die Niere aus (Ergebnisse von Brewer und Mitarbeitern (166) Tab 37) Kleinere Do-

Tabelle 37 *Ausscheidung von Riboflavin im Harn* in Abhangigkeit von der Zufuhr (nach (166))

Orale Zufuhr mg Vitamin B_2/Tag	Ausscheidung im Harn γ Vitamin B_2/Tag
0 79	70
1 04	160
1 [illegible]6	130
1 62	320
2 [illegible]3	1180
2 72	1310

sen werden also zu einem hoheren Prozentsatz zuruckgehalten Die Ausscheidung bei der Ratte kann bei mangelhafter Zufuhr bis auf 2% der Normalausscheidung zuruckgehen Aus dem schnellen Ansteigen der Ausscheidung bei erneuter Vitamingabe laßt sich schließen daß eine Stapelung nur in geringem Maße moglich ist Eine Sattigung des Organismus mit dem Vitamin B_2 ist offenbar schon bald erreicht Der allgemeine Ernahrungszustand und die Zusammensetzung der Nahrung beeinflussen den Um-

in Analogie zur congenitalen Porphyrie und im Zusammenhang mit den günstigen Erfahrungen bei der Behandlung von Lichtdermatosen mit Nicotinsäure diskutiert wurden, konnten von verschiedenen Untersuchern nicht gefunden werden.

Die experimentelle Pellagra bei Ratten und Küken ist besonders im Hinblick auf das *Tryptophan* interessant. Verfüttert man pellagrösen Ratten und Küken Tryptophan, so scheiden sie Nicotinsäure aus (ROBINSON (6)). Die Pellagrasymptome werden zugleich wesentlich gebessert. Es ist bekannt, daß vor allem Bacterien das Tryptophan in Nicotinsäure umwandeln können (Abb. 32). Die Besserung der Symptome der Pellagra und Ausscheidung von Nicotinsäure ist daher bei diesen Tieren auf die Umwandlung des von außen zugeführten Tryptophans in Nicotinsäure durch die Darmbacterien zurückzuführen. Der Mensch ist auf die Zufuhr des fertigen Vitamins angewiesen; einen Teil kann er aus dem Nahrungstryptophan selbst herstellen. Der Vitaminmangel kann also durch Tryptophan- bzw. Eiweißmangel verstärkt werden. Da Mais sehr wenig Nicotinsäureamid enthält und das Maiseiweiß außerdem tryptophanarm ist (120), ist der Zusammenhang zwischen Maisernährung und Pellagra offensichtlich. Auf die zweite Rolle des Tryptophans als essentielle Aminosäure und Baustein von Fermenteiweiß (z. B. Milchsäuredehydrogenase) wurde bereits hingewiesen (S. 122). Die Verhältnisse werden dadurch kompliziert, daß zur Umwandlung des Tryptophans in Nicotinsäureamid die Vitamine B_6 und B_2 (Abb. 32) notwendig sind. Auf die enge Verknüpfung der Funktionen der meisten Vitamine der B-Gruppe im Stoffwechsel (Abb. 41) ist es zurückzuführen, daß die Symptomatik aller B-Avitaminosen gemeinsame Züge aufweist, andererseits aber auch, daß die einzelnen B-Avitaminosen in sich uneinheitlich sind, weil sie stets durch die Einwirkung anderer Vitamine beeinflußt werden. So kann es z. B. nach Gaben hoher Dosen Vitamin B_1 zu sekundärer Pellagra kommen, weil bei erhöhtem Umsatz des Vitamins B_1 im Stoffwechsel Pyridinfermente vermehrt benötigt werden (121).

Die moderne Pharmakologie hat die *Antimetaboliten* oder Antivitamine in die

kann. Derartige Antivitamine können vermöge ihrer chemischen Verwandtschaft an Stelle des Nicotinsäureamids in die Pyridincofermente eingebaut werden. Da diese falschen Cofermente aber auf Grund ihrer, wenn auch ähnlichen, so doch veränderten Struktur zur Oxydation und Reduktion nicht befähigt sind, entstehen die Erscheinungen des Cofermentmangels. Die Antivitamine werden heute in der Therapie der Infektionskrankheiten in großem Umfange angewandt. Isonicotinsäurehydrazid und Semicarbazonderivate z. B. können Nicotinsäureamid aus den Positionen an den Cofermenten verdrängen, wenn sie in zu hoher Dosierung angewandt werden. Dieser Wirkungsmechanismus der Antibiotica, der im Hinblick auf den bacteriellen Stoffwechsel seinen Nutzen trägt, macht sich im menschlichen Stoffwechsel bei starker und langer andauernder Zufuhr gelegentlich ungünstig bemerkbar, so daß es zum Auftreten von pellagroiden Symptomen kommen kann.

Klinik der menschlichen Pellagra

Die menschliche Pellagra findet man vor allem bei der armen Bevölkerung aller Altersstufen und beiderlei Geschlechts. Ihr Vorkommen ist zumeist mit dem Maisanbau verbunden, dessen Ertrag häufig in der Form der Polenta als einzige, zwar

Hat nämlich das freie Nucleotid sowie das Vitamin ein Redoxpotential von $E'_0 = -0{,}185$ V *bei pH 7,0, so besitzt das an das Eiweiß gebundene Nucleotid* im Falle des alten gelben Fermentes ein Redoxpotential von $E'_0 = -0{,}06$ V bei pH 7,0 (137). Damit rückt das Potential in eine thermodynamisch günstige Position zwischen die Pyridinfermente und Cytochrome, mit denen die gelben Fermente reagieren können. Wasserstoffdonatoren für die Flavinfermente DPN- und TPN-Cytochrom c-Reductase sind die Pyridinfermente, Wasserstoffacceptoren die Cytochrome. Störungen an den gelben Fermenten bewirken daher zugleich Störungen der Pyridinfermente bzw. der eisenhaltigen Cytochrome oder umgekehrt.

Die Flavinenzyme reagieren nicht nur mit Wasserstoffdonatoren wie den Pyridinfermenten, sondern auch direkt mit Substraten des Stoffwechsels. Flavinfermente sind D- und L-Aminosäuredehydrogenasen, Diaminoxydase (Histaminase), Xanthin- und Aldehydoxydase, Chinonoxydase, Acyl-CoA-Dehydrogenase, Bernsteinsäuredehydrogenase (Fumarsäurereductase) und andere (Tab. 36).

Pathologie des Riboflavinmangels

McCollum und Kennedy (138) sahen 1916 das wasserlösliche Vitamin B noch als chemisch einheitliches Prinzip an. Im Laufe der Jahre stellte sich jedoch heraus, daß man es mit mehreren Faktoren zu tun hatte. Die tierexperimentelle Untersuchung der physiologischen Wirkung dieser Faktoren führten Goldberger und Lilly (139) 1926 bei ihren Arbeiten über die Natur der Pellagra zu Befunden, die den Anstoß zu der Entdeckung des Vitamins B_2 gaben und zugleich historisch eng mit der Aufklärung der Funktion des Nicotinsäureamides und des Vitamin B_6 verknüpft sind. Goldberger und Lilly konnten bei Ratten durch Mangelernährung ein Krankheitsbild mit Augensymptomen und Haarausfall erzeugen, das durch einen hitzestabilen Faktor der Vitamin B-Gruppe verhindert werden konnte. Die Nachuntersucher kamen zunächst zu uneinheitlichen Auffassungen über diesen hitzestabilen Faktor, stellten schließlich jedoch zwei Hauptwirkungen fest, die wachstumsfördernde und die antidermatitische. Der Antidermatitisfaktor steht in Beziehung zum Vitamin B_6, der Wachstumsfaktor ist mit dem Riboflavin identisch, seine Isolierung, Konstitutionsaufklärung sowie die Aufklärung seiner Funktion als Bestandteil der prosthetischen Gruppen der gelben Fermente gelang in den Jahren 1933 bis 1936. 1936 wurde endgültig gezeigt, daß Riboflavin keine Beziehung zur Pellagra hat (Elvehjem (108)).

Die einwandfreie *tierexperimentelle* Erzeugung einer Ariboflavinose oder Hyporiboflavinose wurde erst möglich, nachdem die Aufklärung der chemischen Eigenschaften und die Synthese des Riboflavins gelungen waren. Erst damit konnten riboflavinfreie Diäten zusammengestellt werden. Mangelernährung führte bei verschiedenen Laboratoriumstieren zu Störungen an fast allen Organen. Bei der Ratte kommt es zu Haarausfall, Dermatitis, Conjunctivitis, Hornhautschädigungen, peripheren Paralysen, Muskeldegenerationen, Leukopenie bei relativer oder absoluter Lymphocytose (als Frühzeichen vor den Augenschädigungen) und zu Knochenmarkshypoplasie, später zu Anämie. Man findet strukturelle Veränderungen an der Schilddrüse, der Nebennierenrinde, den Hoden im Sinne einer Atrophie und an der Thymus, die frühzeitig involviert (140). An den Foeten, deren Mütter unter B_2-Mangel leben, findet man Entwicklungsstörungen (Verkürzungen der Extremitäten, Syndaktylie, Gaumenspaltung). Bei länger dauernden Mangelbedingungen kommt es zu Konzeptionsstörungen und Resorptionssterilität. Beim Hunde stehen Magendarmstörungen (Erbrechen, Durchfall) sowie eine fettige Degeneration der Leber im Vordergrund. Im Gegensatz

Persönlichkeit, Apathie, Lethargie, schweren Depressionen, Stupor und Verwirrungszuständen mit oder ohne Halluzinationen. Der Zustand kann mit einem soporösen fieberhaften Bild zum Tode führen.

Hemi- oder Diplegien, polyneuritische Zeichen (die Rückenmarkszeichen können der funiculären Myelose ähneln), retrobulbäre Neuritis. Die Encephalopathie findet sich hauptsächlich bei Alkoholikern, in Kriegszeiten bei unterernährten Gefangenen und ähnlich disponierten Personen. Die Pellagrazeichen der Haut und des Magen-darmtraktes sind in diesen Fällen meistens nur angedeutet. Die Alkoholiker kommen im Delirium tremens, nur gelegentlich mit akuter Stomatitis und gastrointestinalen Symptomen zur Aufnahme.

Häufig treten bereits mit den Prodromi die ersten *Schleimhauterscheinungen* auf Zunge und Mundhöhle brennen. Die Patienten werden dadurch appetitlos. Die Zunge ist erst an der Spitze und den Rändern gerötet, schließlich insgesamt tiefrot gefärbt und geschwollen. Es entwickelt sich eine ausgeprägte Glossitis mit geschwollenen Papillen (Himbeerzunge), schmerzhafte Stomatitis und Gingivitis mit starker zähflüssiger Salivation, Desquamation, Pigmentierungen und schließlich Geschwürbildungen der Zunge führen zu einer Atrophie der Schleimhaut (Abb. 36). Pharynx und Ösophagus werden entzündlich befallen. Im Magen kommt es zu brennenden Beschwerden, besonders bei Kindern, dann zu Erbrechen. Frühzeitig treten Diarrhoen wässrig-schleimiger Art auf, die jedoch mit starker Verstopfung ab-



Abb. 36. *Zungenveränderungen bei Pellagra.* (Fall von T. D. Spies.)



Abb. 37. *Hautveränderungen bei Pellagra.* (Fall von T. D. Spies.)

eine lichtschützende Aufgabe zu. Tränendrüsen und Tränenflüssigkeit enthalten beträchtliche Mengen Riboflavin. Bei Riboflavinmangel treten Hornhautschädigungen, auffallende Lichtempfindlichkeit und schlechtes Dämmerungssehen auf. Die Störungen der Tränendrüsentätigkeit zeigen sich besonders bei dem klinischen Bild des Sjögren-Syndroms, bei dem Vannotti (9) einen Vitamin B_2-Mangel nachweisen konnte.

Bei eiweißarmer Diät sinken die Aktivitäten der gelben Fermente in allen Geweben ab. Tryptophanmangel in der Nahrung hat eine starke Verminderung der Xanthinoxydase und Bernsteinsäureoxydaseaktivität und damit der Gesamtsauerstoffaufnahme der Rattenleber zur Folge. Bei Methioninmangel verschwindet die Xanthinoxydase fast völlig (62). Mangelhafte Vitaminresorption scheint bei Magendarmstörungen vorzukommen. Bei Diabetes mellitus sollen die Zellen die Fähigkeit, Lactoflavin zu binden, verlieren (144), bei Morbus Basedow soll das Vitamin nicht in genügender Menge phosphoryliert werden (151).

Klinik der Ariboflavinose

Da die Erkrankung in ihren typischen Erscheinungen erst vor wenigen Jahren erkannt wurde, sind kaum Erfahrungen über ihr Vorkommen und die Häufigkeit gesammelt. Sebrell (152) und Spies (153) in Amerika und später Vannotti (9) in Europa haben an Hand systematischer Untersuchungen über die Symptomatik der menschlichen Ariboflavinose berichtet. Primär kommt die Erkrankung nach Spies vor allem im Verein mit anderen Mangelerkrankungen bei der ärmeren Bevölkerung Europas und der übrigen Kontinente, in den Großstädten der industrialisierten Länder sowie bei moderner einseitiger Ernährung vor. Vannotti weist darauf hin, daß die Mangelzustände häufiger sind, als man zunächst annimmt, da sie oft durch andere Symptome überdeckt werden. Vannotti (9) hat auch auf die häufig vorkommende mangelhafte Resorption des Vitamins hingewiesen, die sich bei chronischer Enteritis (mit Atrophie der Dünndarmschleimhaut), Sprue und Steatorrhoe findet. Die intracelluläre Umwandlung des Vitamins in die funktionelle Gruppe der gelben Fermente ist bei Krankheiten der Leber gestört. Fieber, Infektionen, Tumoren, Tuberkulose, Morbus Basedow, chronischer Alkoholismus, Wachstum (Säuglinge bei künstlicher Ernährung, Pubertät), Schwangerschaft und Lactation steigern den Gesamtumsatz der oxydativen Leistungen und damit den Bedarf an Vitaminen.

Sebrell und Butler (152) haben den Verlauf und die Symptomatik der menschlichen Ariboflavinose in Versuchen an gesunden Menschen unter Mangeldiät studiert. Durch diese Experimente sind Aufschlüsse über die manifesten Krankheitsbilder sowie die Prodromalerscheinungen geliefert worden. Die experimentellen Beobachtungen entsprechen den Bildern in der Praxis. Die Prodromi unterscheiden sich nicht von den entsprechenden allgemeinen Symptomen der Beri-Beri und der Pellagra (S. 132, 155). Frühzeitig wird der Mund trocken und empfindlich. Die Zunge fängt an zu brennen, die Mundwinkel jucken. Die Patienten klagen über schlechte Verdauung, Blähungen, schließlich auch über schlechtes Sehen (Lichtempfindlichkeit) und Brennen der Augen. In der Praxis kommen und gehen die Beschwerden in wöchentlichen oder monatlichen Abständen, ohne daß objektivierbare Symptome zu bemerken sind. Vielleicht findet man etwas Untergewicht, schließlich werden typische Symptome manifest. Die *Cheilosis*, die atrophische *Glossitis*, die *seborrhoische Dermatitis*, vor allem an den Labialfalten, und die *Keratoconjunctivitis* sind die Leitsymptome.

Die Mundwinkelrhagaden (Cheilosis) gehören zu den häufigsten und charakteristischsten Zeichen von Vitamin B_2-Mangel. Spies (153) hat eine endemische Form der Er-

Ein Nicotinsäureamidmangelzustand kann durch Prüfung des Sättigungsgrades des Körpers nachgewiesen werden Ist der Körper mit dem Vitamin gesättigt, so scheidet er den Überschuß einer zugeführten Menge Vitamin aus Die Retention einer Dosis zeigt Untersättigung also Mangel an HANDLER (113) gibt einen *Belastungstest* mit Nicotinsäureamid an der einen ungefähren Anhalt von dem Sättigungsgrad des Körpers an Nicotinsäureamid geben kann und diagnostisch brauchbar ist Nach einer Testgabe von 100—500 mg Nicotinsäureamid wird die Ausscheidung von N Methylnicotinsäureamid im Urin verfolgt Die Gesamtmenge des gegebenen Vitamins ist in Form der methylierten Verbindung innerhalb von 2—24 Stunden ausgeschieden wenn nicht ein latenter oder manifester Mangel an Nicotinsäureamid besteht (Bestimmungsmethoden siehe (4) (8))

Die *Behandlung* der Krankheit besteht in der Zufuhr hoher Dosen Nicotinsäureamid am besten in Verbindung mit gleichzeitiger Gabe der Vitamine der gesamten B

wenn der *Magendarmtrakt bereits beteiligt und die Resorption durch entzündliche* Veränderungen der Schleimhaut verhindert ist (Zur intravenösen Therapie ist nur Nicotinsäureamid geeignet da die freie Säure unangenehme Kreislauferscheinungen verursachen kann) Im Falle der Pellagraencephalitis muß die Dosierung sehr hoch (1500 mg pro Tag) gehalten werden um zu einem Erfolg zu gelangen In jedem Fall wird die Vitaminzufuhr so lange fortgesetzt bis eine klinische Besserung und schließlich eine Sättigung des Organismus mit dem Vitamin erreicht ist Anschließend wird die übliche Tagesdosis verabfolgt Die Behandlung darf sich jedoch nicht nur auf die Zufuhr von Nicotinsäureamid beschränken sondern muß alle anderen Vitamine (inclusive Vitamin B_{12} und Folsäure) einschließen Wichtig ist die Behandlung primärer Erkrankungen Die Prognose hängt vom Entwicklungsstand des Krankheitsbildes ab Seit der Einführung des Nicotinsäureamids in die Heilkunde sind die Heilungsaussichten stark angestiegen Im Falle cerebraler Schädigungen wird die Vitaminzufuhr nur dann zur Ausheilung führen wenn anatomische Läsionen noch nicht ausgebildet sind

Physiologie und Klinik der Flavinfermente

Physiologie des Riboflavins und seiner Fermente

BLEYER und KALLMANN (123) entdeckten 1925 in der Molke eine gelbe Substanz das sogenannte Lactochrom 1932 fanden SZENT GYORGYI und BANGA (124) im Herzmuskel ein gelbes Pigment das Cytoflav das die Eigenschaft hatte bei Reduktion farblos und bei Oxydation wieder gelb zu werden Im gleichen Jahr fanden WARBURG und CHRISTIAN (33) in der Hefe das sogenannte alte gelbe Ferment Später wurde eine ganze Reihe anderer gelber Fermente entdeckt (30) Es stellte sich bald

synthetisierten das Alloxazin und seine Derivate und klärten die Konstitution auf

gegrenzt werden. Die Hautveränderungen sind von der klassischen seborrhoischen Dermatitis, der Moniliasis und der pluriorificiellen Ectodermose abzutrennen.

Tabelle 38. *Gehalt einiger Nahrungsmittel an wasserlöslichen Vitaminen*. Angaben in mg pro 100 g Frischgewicht (nach (101))

Nahrungsmittel	Aneurin	Lactoflavin	Niacin	Pantothensäure
Fleisch	0,1—0,23	0,2—0,38	4—5	0,6—2,0
Leber	0,38—0,52	1,6—3	10—25	4—6
Milch (Frau)	0,005—0,02	0,05—0,16	0,2—0,6	0,25
Milch (Kuh)	0,02—0,04	0,10—0,25	0,1—0,5	0,28—0,3
Ei	0,08—0,14	0,25—0,3	0,8	0,8—4,8
Weizen (Vollkorn)	0,5—1,0	0,18—0,25	3—8	0,5—1,5
Weizenkleie	0,5—1,0	0,6	25—40	2—3
Roggen (Vollkorn)	0,24—0,42	0,15—0,20	1,3—2,7	1—[illegible]
Mais (Vollkorn)	0,30—0,40	0,05—0,20	1,0—3,0	0,3—0,8
Hefe (Brauereihefe)	3,0—15,0	3,5—8,0	10,0—50,0	12,0—25,0
Erbsen (grün)	0,4—0,8	0,16—0,28	0,7—2,1	0,38—1,0
Bohnen (grün)	0,0[illegible]—0,25	0,20—0,28	0,2—0,6	
Sojabohnen	0,3—1,4	0,30—0,75	4—20	1,2
Spinat	0,06—0,22	0,16—0,36	0,4—1,7	0,12
Salat (Kopfsalat)	0,05—0,1	0,05—0,15	0,2—0,3	
Karotten	0,06—0,07	0,05—0,10	0,4—1,5	0,05—0,25
Kartoffel	0,09—0,18	0,03—0,04	1,2—1,3	0,2—0,7
Tomate	0,06—0,12	0,04—0,05	0,3—0,6	0,1—0,4
Kohlarten	0,1—0,2	0,05—0,10	0,1—0,4	0,1—1,4
Apfel	0,001—0,04	0,004—0,02	0,09—0,5	0,0—0,006
Birnen	0,03—0,04	0,02—0,12	0,2—0,3	0,03—0,3
Zwetschgen	0,01—0,05	0,02—0,1		0,03—0,3
Johannisbeeren rot	0,06—0,1	0,01—0,02		
Johannisbeeren schwarz	0,02—0,08	0,01—0,02		
Banane	0,05—0,16	0,05—0,075	0,3—0,6	0,18

Die Diagnose kann durch Untersuchung des Riboflavinsättigungsgrades des Organismus gesichert werden. Die Untersuchung der Riboflavinausscheidung im 24-Stunden-Urin, im Nüchternharn und am sichersten nach intravenöser Belastung mit Riboflavin ist geeignet, *einen Einblick in den Sättigungsgrad zu geben* (Riboflavinbestimmung im Urin siehe in (4) und (8).) Normalerweise werden am Tage 750—1250 γ Riboflavin ausgeschieden (9). Werte unter 200 γ sind als pathologisch anzusehen. Zur Belastung verwendet man 1 mg Riboflavin bei intravenöser Zufuhr im Nüchternzustand. Die Ausscheidung in den nächsten vier Stunden soll nicht weniger als 200 γ betragen, in normalen Fällen 250—700 γ (154). Ein pathologischer Ausfall der Riboflavinbelastung beweist einen Mangelzustand.

In seltenen Fällen kann unter relativ akut auftretenden Krampf- und Kollapserscheinungen das tödliche Ende eintreten. Im allgemeinen ist die Prognose bei richtiger Therapie außerordentlich günstig.

Durch tägliche *Zufuhr von 15 mg Riboflavin bei Störungen von seiten des* Ver[illegible]

[illegible] wenigen

[illegible] mehrere

[illegible] welche die

GYÖRGY (4) STEPP KUHNAU und SCHROEDER (8) (370)) Auch ein quantitativer mikrobiologischer Nachweis ist möglich

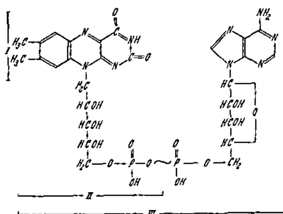


Abb 38 *Strukturformel der Flavincofermente*

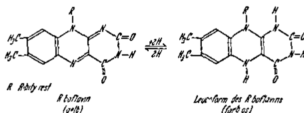
I Isoalloxazin

II FMN (Flavinmononucleotid)

III FAD (Flavinadenindinucleotid)

~ P Energiereiche Phosphatbindung

Das gelbe Vitamin B_2 kann reversibel zur farblosen Verbindung reduziert werden und verdankt dieser Eigenschaft seine Funktion als Redoxkatalysator im Zellgeschehen Unter Bildung von Dihydroriboflavin wird Wasserstoff in Stellung 1 und 10 angelagert



Riboflavin kommt in der Natur (Milch Leber Niere Herzmuskel Hefe Tumorgewebe keimende Körner u a) in freier und in gebundener Form als Riboflavin 5 phosphat (FMN) und Flavinadenindinucleotid (FAD) vor Die beiden gebundenen Formen haben im Stoffwechsel die Funktion von Cofermenten und sind zum größten Teil an einen Eiweißträger gebunden Jede der Formen kann vom menschlichen Korper als Vitamin verwandt werden da es durch die Verdauungsfermente aus der gebundenen Form freigemacht wird

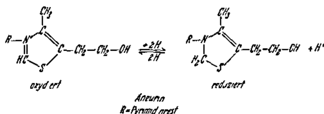
Die biologische Synthese des Vitamins ist bis jetzt nicht bekannt Darmbacterien (Bacillus proteus vulgaris aerogenes mesentericus vulgatus faecalis alcaligenes E coli) sowie viele Microorganismen und Pflanzen können das Vitamin bilden (128) Höher differenzierte Lebewesen besitzen diese Fähigkeit nicht Der Bedarf des Menschen wird durch die Zufuhr mit der Nahrung und zum kleinen Teil durch die Tätigkeit der Darmbacterien gedeckt

Carboxylase Mangel an Vitamin B_1 führt zur *Beri Beri* Aneurin (Thiamin) wurde 1926 von JANSEN und DONATH (158) kristallin dargestellt Die Strukturformel und Synthese des Vitamins publizierten eine Dekade später die Arbeitsgruppen von WILLIAMS (159) und GREWE (160), ANDERSAG und WESTPHAL (161), TODD und BERGEL (162) 1937 berichteten LOHMANN und SCHUSTER (163) über die kristalline Darstellung und Struktur der Cocarboxylase, dem Pyrophosphatester des Aneurins (in der englischen Literatur als Thiaminpyrophosphat bezeichnet)

Carboxylase findet sich ubiquitär in der Natur und spaltet aus vielen organischen Verbindungen CO_2 ab Die Reaktionen sind der Bilanz nach aufgeklärt, dem Mechanismus nach jedoch unklar Die Aneurin (Thiamin)carboxylasen spalten, soweit bis heute bekannt ist nur die α Ketocarbonsäuren in die entsprechenden Aldehyde und Kohlensäure Bei manchen Substraten scheint neben dem Aneurin (Thiamin)pyrophosphat noch ein zweiter organischer Cofaktor, die α Liponsäure, eine Rolle zu spielen Neben den Aneurincarboxylasen gibt es in der Natur noch andere Carboxylasen die ohne Mitwirkung von Vitamin B_1 Substrate des Stoffwechsels angreifen Manche dieser Carboxylasen benötigen das Vitamin B_6 (Pyridoxal) als Coferment andere Mangan

Über die Chemie der Apofermente der Carboxylasen weiß man bis heute nur wenig GREEN und Mitarbeitern (164) sowie KUBOWITZ und LÜTTGENS (165) ist es gelungen die Apofermente der Hefe Pyruvatcarboxylasen von den Cofermenten zu trennen und weitgehend zu reinigen Eine Kristallisation der Apofermente ist aber nicht erreicht worden Man kann jedoch annehmen, daß die Apofermente reine Eiweißkörper sind und damit den Gesetzen des Eiweißstoffwechsels des Organismus unterliegen

Vitamin B_1 (Aneurin, Thiamin, Anti Beri Beri Faktor) ist eine leicht wasserlösliche organische Base Das Molekül besteht aus zwei heterocyclischen Ringen, einem Pyrimidinderivat und einem Thiazol, die durch eine Methylenbrücke miteinander verbunden sind LIPMANN (167) zeigte, daß der Thiazolring des Moleküls mit Hydrosulfit reversibel reduziert werden kann



Es ist nicht bekannt, welche Bedeutung diese Reaktion im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus des Vitamins hat Durch Oxydation können sich zwei Moleküle Aneurin nach Spaltung des Thiazolrings zu einem Disulfid zusammenlagern Das Disulfid kann durch Cystein oder Glutathion zum Aneurin reduziert und durch Erhitzen bzw Oxydation in das gelbe Thiochrom das sich durch seine intensive blaue Fluoreszenz zum quantitativen Nachweis eignet, übergeführt werden (GYÖRGY (4)) In alkalischer Lösung öffnet sich der Thiazolring Titriert man die Verbindung zum Neutralpunkt zurück, so schließt sich der Ring wieder Während der Ringöffnung wird eine Sulfhydrylgruppe frei Es ist möglich, daß der Wirkungsmechanismus der Cocarboxylase mit dieser Ringöffnung und schließung zusammenhängt (168)

Durch Reduktion wird Aneurin in das 2,5 Dimethyl 4 aminopyrimidin und das 4 Methyl 5 oxyäthylthiazol gespalten Die beiden Bruchstücke können vom tierischen

fang der Retention des Vitamins Gleichzeitige Verabfolgung von Casein begunstigt die Aufnahme von Riboflavin in der Leber Diese Wirkung wird zu etwa 30% auf d n Methioningehalt des Caseins zuruckgefuhrt da auch Methionin allein die Aufnahme von Riboflavin in der Leber unterstutzt (134) Bei Eiweißmangel wird das gebundene Riboflavin in der Leber abgebaut und durch die Niere ausgeschieden wahrend die Konzentration an freiem Riboflavin in der Leber relativ konstant bleibt Die Leber und auch die Muskulatur konnen das Dinucleotid (FAD) nicht mehr synthetisieren Die Gesamtausscheidung an Riboflavin im Urin steigt daher bei Eiweißmangel an (135)

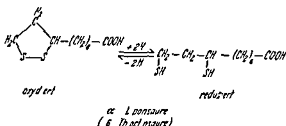
Ai
an
nicht weniger als 200 γ bei normaler Kost sowie von nicht weniger als 20% einer gegebenen Testdosis von 1—10 mg eine normale Sattigung des Organismus anzeigen

Beim wachsenden Saugetier ebenso wie bei Microorganismen hat das Vitamin die Wirkung eines *Wachstumsfaktors* Riboflavin ist die einfachste der naturl ch vorkommenden Verbindungen die diese Aktivität besitzen Eine Reihe von Substanzen die sich durch kleine strukturelle Unterschiede (Strukturanaloga) von dem natur

minaktivitat verloren Andere Strukturanaloga (z B 6 7 Dichl ro-6-D riboflavin) wirken als Antivitamine (Antimetaboliten) antagonistisch und hemmen die Riboflavinwirkung im Wachstumstest oder in enzymatischen Versuchen d rch kompetitive oder andere Mechanismen (136) Aus der Gruppe dieser Stoffe sind d als Malariamittel bekannten Pharmaca wie Atebrin und Chinin von besond [illegible]
Ein Teil der heute modernen Malariamittel wurde auf Grund d eser [illegible]
entdeckt

Die Flavinnucleotide sind als prosthetische Gruppen mit einer Eiweiß[illegible] zum vollen funktionsfahigen gelben Ferment fest verbunden Die D[illegible] konstante die ein Ausdruck fur den Grad der Bindungsfestigkeit zwische[illegible]

allem in der Leber, in Bacterien, Hefe und Pflanzen Als freie Säure ist sie fettloslich in gebundener Form jedoch wasserloslich Die kristalline Darstellung und Aufklärung der Struktur gelangen erst in jungster Zeit· Die 6,8 Dithiooctansäure (6,8 Dithiocapronsäure) kommt als Disulfid in der Dimercapto oder wahrscheinlich auch in der Mono S acyl monomercaptoform vor



α Liponsäure
(6 Thioctinsäure)

In vivo w
Bildung d
tes ist bis



und den Kreislauf der Verbindung im Korper liegen keine Daten vor Die α Liponsaure ist ein Vitamin Eine Mangelerkrankung beim menschlichen Organismus ist bis jetzt nicht bekannt

Im Organismus entsteht die Carboxylase durch eine Aneurinkinase aus ATP mit Aneurin (171)

$$\text{Aneurin} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{Aneurinpyrophosphat (Cocarboxylase)} + \text{AMP}$$

Die Spaltung wird durch eine Pyrophosphatase an der Pyrophosphatbindung in ähnlicher Weise wie bei anderen Cofermenten (DPN, TPN, FAD) bewirkt *Das mit der* Nahrung zugefuhrte Aneurin gelangt im Dunndarm leicht zur Resorption Tagliche Mengen von uber 5 mg werden zerstort oder unverändert im Stuhl wieder ausgeschieden Die bacterielle Synthese findet im Colon statt und spielt als Vitaminquelle quantitativ kaum eine Rolle Vollblut enthält bei Menschen zu etwa 7,5γ% Aneurin (die Konzentration wird je nach der Bestimmungsmethode (Phycomyces oder *Thiochrommethode) von 2—16γ% angegeben)* (Robinson *(6)) Ein kleiner* Teil (1γ%) ist im Plasma als freies Aneurin, der Rest in phosphorylierter Form in den Blutzellen gebunden Der Austausch des Aneurins zwischen interstitieller Flussigkeit und Zellinnerem geht in beiden Richtungen leicht vonstatten Die Cocarboxylase wird in den Zellen enzymatisch gebildet Aneurin findet sich in allen Organen Dabei enthalt die Skelettmuskulatur 50%, die Leber 30% des gesamten Aneurins des Korpers *Herz 200—300γ% Leber, Hirn, Niere 100γ%* Muskulatur 50γ% Gesamtaneurin, das freie Aneurin der Gewebe betragt 1—4γ%, periphere Nerven enthalten etwa 50γ% freies und 100γ% gebundenes Aneurin (8)

Eine Speicherung des Aneurins findet nicht statt Im Urin ist regelmaßig freies Aneurin sowie das Spaltprodukt der Thiaminase, das Pyramin, enthalten, jedoch keine Cocarboxylase

Die Aneurinfermente greifen nur α Ketocarbonsauren an, aus denen sie Kohlendioxyd abspalten Die Wirkungsgruppe der Fermente ist nach dem heutigen Wissensstand das Aneurin, das wahrscheinlich uber das Pyrophosphat und Magnesium an die Eiweißkomponente gebunden ist Nach Kubowitz und Luttgens (165) enthält das wirksamste Fermentpräparat, das sie isoliert haben, 1 Grammatom Magnesium und

zum B_1-Mangel kommt es bei B_2-Mangel nicht zu Anorexie. Bei jungen Tieren, vor allem bei der Ratte findet sich als entscheidendes Leitsymptom der Wachstumsstillstand. Dem Auftreten der klinischen Symptome läuft ein Absinken der Riboflavinausscheidung voraus.

Bei Vitamin B_2-Mangel sinkt die *Riboflavinkonzentration* in allen Geweben ab. In Herz und Leber ist die Konzentration an Flavinadenindinucleotid besonders herabgesetzt (141). Der Vitamingehalt der Rattencornea, der unter normalen Bedingungen sehr hoch ist, nimmt proportional zur Zufuhr von Riboflavin durch die Nahrung ab. AXELROD und seine Mitarbeiter (142) fanden bei Riboflavinmangel eine Verminderung der Xanthinoxydase (Oxydation von Hypoxanthin und Xanthin zur Harnsäure) in der Rattenleber, die durch Riboflavindarreichung sofort ausgeglichen werden konnte. Auch die Aktivität der D-Aminosäurenoxydasen in Leber und Niere ist bei Riboflavinmangel herabgesetzt. Weiterhin treten bei Riboflavinmangel Störungen des Zuckerumsatzes auf (MORGAN (143), BEIGLBÖCK (144)). Über Veränderungen des Fettstoffwechsels liegen keine experimentellen Befunde vor, doch muß angenommen werden, daß die β-Oxydation der Fettsäuren, an der die gelben Fermente als Wasserstoffacceptoren beteiligt sind, bei Riboflavinmangelzuständen gestört ist.

Anatomische Veränderungen der Nebennierenrinde der Ratte unter Riboflavinmangelernährung weisen auf Störungen des Steroidhaushaltes hin (140). Der niedrige Blutdruck, die Kollapsneigungen und die Magendarmstörungen des Hundes können ebenfalls als eine Nebennierenrindenaffektion aufgefaßt werden. Die Inaktivierung der Oestrogene durch die Rattenleber erfordert die Wirksamkeit der gelben Fermente; es ist aber nicht bekannt, wie sich eine mangelnde Inaktivierung der Oestrogene bei Riboflavinmangel auswirken kann. Der Einfluß von Riboflavinmangel auf den Eiweißhaushalt ergibt sich aus den Beziehungen des Vitamins zu den Aminosäurenoxydasen. Die Ausscheidung der Nahrungsaminosäuren ist vermehrt. Mangelhafter Aminosäureabbau kann zu toxischen Erscheinungen führen, die sich durch Fütterung von verschiedenen Aminosäuren (L-Cystin, D-L-Tryptophan, L-Tyrosin, L-Histidin, Glycin, D-Glutaminsäure) bei Tieren unter Riboflavinmangeldiät erzeugen lassen (145).

Die Folgen eines Riboflavinmangels machen sich an *isolierten Organen* durch herabgesetzten Sauerstoffverbrauch bemerkbar (146). Der Grundumsatz ist jedoch nicht verändert. Von den Organfunktionen sind unter Riboflavinmangel die Salzsäureproduktion und der Sehvorgang gestört. Die normale Magenschleimhaut enthält hohe Konzentrationen an Riboflavin und seinen Nucleotiden (10,9 γ Riboflavin pro Gramm Frischgewicht, 9,2 Riboflavinnucleotid pro Gramm Frischgewicht (147)). Anacidität ist ein frühes Symptom der Mangelerkrankung. Wahrscheinlich ist das gelbe Ferment im Rahmen der hohen Energieanforderungen für die Salzsäureproduktion unentbehrlich. Die Anacidität dürfte auch eine der Ursachen der später auftretenden Anämie sein. Über die Funktion des Vitamins beim Sehvorgang liegen eine Reihe von Beobachtungen vor, die es für möglich erscheinen lassen, daß das Vitamin eine Rolle als Lichtacceptor spielt. Während das Vitamin A an dem Rhodopsinmechanismus der Dunkeladaption beteiligt ist (HUBBARD und WALD (148)), scheint das Vitamin B_2 im retinalen Pigment die Lichtadaptation möglich zu machen. Die physikalische Eigenschaft des Pigments, kurzwelliges Licht in grüngelbe Fluoreszenz umzuwandeln, für welche das Auge eine maximale Empfindlichkeit besitzt, ist dabei vielleicht ausschlaggebend (149). Daneben kommt dem Riboflavin sowohl am Conus retinae als auch in der Cornea (mit einem Gesamtflavingehalt von 181 $\gamma^{0}/_{0}$ (150))

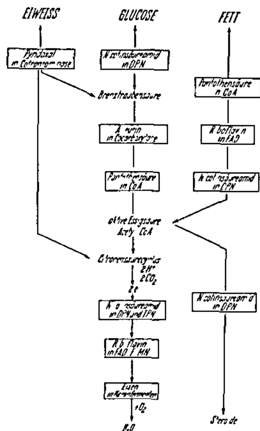


Abb 41 *Die Stellung der Vitamine in Glykolyse oxydativem Endabbau Fett und Steroidumbau*

Stapelung oder Verbrennung abhängt beeinflussen diese Faktoren auch den Bedarf des Organismus an Aneurin Berechnet man überschlagsweise den Aneurinbedarf des menschlichen Organismus bei vorwiegender Kohlenhydraternährung, so kommt man zu einem Verhältnis von 1 mol Aneurin pro 10^4 mol Glucose (20 γ Aneurin pro 110 g Glucose)

Bei der Fettverbrennung spart der Organismus das Vitamin, da hierbei die Brenztraubensäurestufe nicht durchlaufen werden muß (LYNEN (46)) Daher *spart auch fettreiche Nahrung* das Vitamin, während kohlenhydratreiche Nahrung den Verbrauch steigert Auch eiweißreiche Diäten sparen Vitamin B_1 *wenn auch nicht in gleichem Maße wie* Fett da ein Teil der Aminosäuren durch Transaminierung in Brenztraubensäure übergeführt wird

Aus den Beziehungen zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin ergibt sich auch eine Wechselwirkung zwischen Aneurin und Insulinverbrauch *Mangel an Aneurin führt zu Insulin*resistenz (176 177) Die Zufuhr von Vitamin B_1 kann in manchen Fällen eine Glucosurie zum Verschwinden bringen und die gestörte Glykogenbildung in der Leber normalisieren

Die Beziehung zwischen Vitamin B_1 und dem Schilddrüsenhormon ist durch die Einwirkung des Thyroxins auf den energieproduzierenden Apparat der Zellatmung gegeben Überproduktion des Schilddrüsenhormons führt zu einem erhöhten Bedarf an Substraten *für die vermehrten Oxydationsvorgänge Die Substrate* werden aus dem Glykogen über die Brenztraubensäure unter Vermittlung der Cocarboxylase an den Citronensäurecyclus geliefert im Citronensäurecyclus selbst muß laufend α Ketoglutarsäure decarboxyliert werden Daher ist es verständlich daß unter Bedingungen der Überproduktion des Schilddrüsenhormons bei vermehrtem Verbrauch an Substrat vermehrt Aneurin benötigt wird (8) Ist nicht genügend Cocarboxylase bzw Aneurin vorhanden, so kann die Schilddrüsenwirkung hinsichtlich des vermehrten Sauerstoffverbrauches auch bei einer pathologischen Überproduktion ausbleiben da nicht genügend Substrate für die biologische Oxydation synthetisiert werden können

Die Bedeutung optimaler Aneurinzufuhr kann an verschiedenen physiologischen Funktionen gezeigt werden Die Kohlenhydratverwertung durch den arbeitenden Muskel wird durch Aneurin gebessert (178) Von allgemein biologischer Bedeutung ist die Wachstumswirkung des Vitamins, die als Indikator zur quantitativen

krankung bei Kindern in Alabama beschrieben und das Symptom fast in allen Fällen gefunden. Die Cheilosis ist jedoch nicht für die Erkrankung pathognomonisch. Die trockene Lippenschleimhaut besonders der Mundwinkel wird zunächst umschrieben blaß maceriert, im Laufe einiger Tage und reißt zu tiefen Rhagaden ein, die sich entlang der Lippenränder über das Lippenrot hinaus in die Mundwinkel hineinschieben und schließlich mit gelben Borken belegt werden (Abb. 40). Auch die übrigen Teile der Lippen können später befallen sein. Die Rhagaden infizieren sich. Die umgebende Haut wird fortschreitend ekzematös verändert. Im Munde kommt es zu Glossitis und Wangenschleimhautveränderungen. Die Zunge wird an der Spitze und an den Rändern glatt, glänzend und trocken, zunächst dunkelrot und später, wenn das Blut anämisch ist, blaß. Die Papillen sind atrophisch.



Abb. 40. *Cheilosis bei Riboflavinmangel.* (Fall von T. D. SPIES.)

Die Mangelerscheinungen greifen in Form von chronisch atrophischen Schleimhautentzündungen auf Oesophagus und Magen über. Die Salzsäuresecretion nimmt ab. Im Darm kommt es zu allgemeinen Verdauungsstörungen (Durchfall, Meteorismus). Der Stuhl enthält reichlich Fettsäuren und Neutralfette. Auch die Vaginalschleimhaut beteiligt sich mit Pruritus und schmerzhaften Entzündungen an den allgemeinen Schleimhautveränderungen. VANNOTTI (9) weist auf die gelegentlich vorkommenden chronisch entzündlichen Beteiligungen der Atemwege hin.

Die Veränderungen der Mundwinkelschleimhaut breiten sich oft zu einer seborrhoischen Dermatitis aus. Besonders die Nasolabialfalten, schließlich auch die Augenlider, Nasenflügel, Ohreneingänge und -muscheln werden befallen. Ekzeme verschiedenster Morphologie werden an Scrotum, Penis und Vulva beobachtet.

An den Augen kommt es zu Conjunctivitis, die Sehkraft läßt nach. Die Patienten werden mehr und mehr lichtscheu.

Im Blut findet man im späteren Stadium der Erkrankung macrocytäre bis microcytäre hyper- und hypochrome Anämien, ähnlich wie bei der Pellagra. Im Knochenmark treten keine Megaloblasten auf.

Für die *Diagnose* ist die Diätanamnese wichtig (Tab. 38). Cheilosis und Conjunctivitis weisen besonders auf die Ursache der Erkrankung hin. Die Augensymptome sind neben der Cheilosis die häufigsten. Ein Therapieerfolg mit Vitamin B_2 weist auf die Diagnose hin. Keines der Symptome ist pathognomonisch. Die anguläre Stomatitis kann bei Infektionskrankheiten auftreten, die Zungenveränderungen sehen denen der Perniziosa ähnlich, wenn auch dort die Farbe durch den Bilirubingehalt des Serums mehr ins gelbliche geht. Die Abgrenzung gegen die perniziöse Anämie gelingt durch den Knochenmarksbefund. Die Oesophagusbeschwerden gleichen dem Plummer-Vinson-Syndrom und müssen von der Eisenmangelanämie ab-

Pathologie des Aneurinmangels

Die *Geschichte* der Beri Beri beginnt in chinesischen Handschriften des 7 Jahrhunderts mit einer Beschreibung der Symptome dieser Krankheit Fast 1000 Jahre spater trat, zu einer Zeit, in der polierter Reis als Nahrungsmittel eingefuhrt wurde die Krankheit in Yedo (heute Tokio) als sogenannte Yedoseuche auf 1627 beschreibt BONTIUS in Batavia die Erkrankung als erster unter dem Namen Beri Beri der dem hindustanischen Beri (d h Schaf, entsprechend dem schafähnlichen Gang der Kranken) *zugeschrieben wird 1882 erscheint ein Bericht von* BAELZ *(181)* uber Beobachtungen an Beri Beri Kranken, in dem die Krankheit als endemische Polyneuritis, ähnlich den gelegentlich in Europa beobachteten Fällen, aufgefaßt wird Exakte Angaben uber die Zusammenhänge zwischen der Ernährung und der Krankheit machte der japanische Marinearzt TAKAKI (VEDDER (182)) Er erreichte bei der japanischen Marine durch Ersatz der Reiskost durch Fleisch (Eiweiß) und Gemuse eine Senkung der Morbidität von 23% auf 0,5% Die Experimente des hollandischen Arztes EIJKMAN (183) in Ostindien erbrachten dann den Beweis fur die Beziehung zwischen dem geschälten Reis und der Krankheit Er beobachtete bei Laboratoriumshuhnern die mit Speiseresten der Krankenhäuser gefuttert wurden eine Beri Beri ähnliche Erkrankung (die sog Geflugelpolyneuritis) die wieder heilte *wenn man die Nahrung änderte oder dem polierten Reis Reishautchen zusetzte* VORDERMANN (184) teilte dann eine Statistik über die Beri Beri in javanischen Gefängnissen mit nach der die Gefangenen bei einer Ernährung mit weißem poliertem Reis in einem Verhältnis von 1 39 erkrankten, bei Ernahrung mit unpoliertem Reis jedoch im Verhältnis von 1 10725 Nach diesen Entdeckungen konnte die Krankheit durch diätetische Maßnahmen weitgehend beherrscht werden (COWGILL (185)) Noch heute gehort sie jedoch im fernen Osten zu den häufigsten Erkrankungen Im Jahre 1911 isolierte FUNK (186) einen Anti Beri Beri Stoff, eine stickstoffhaltige Base die er Vitamin nannte (Der Name wurde später der ganzen Klasse von Wirkstoffen der Nahrung zuerteilt) Von FUNKS Entdeckung bis zur Konstitutionsaufklärung des „Vitamins" (Vitamin B_1) vergingen noch fast 20 Jahre PETERS (187) hat dann in Experimenten mit polyneuritischen Tauben den Nachweis erbracht, daß Aneurin eine wesentliche Rolle im Brenztraubensäurestoffwechsel spielt

Die Taube ist das klassische Versuchstier der *experimentellen Beri Beri* Etwa 20—30 Tage nach dem Beginn einer Vitamin B_1 freien Ernährung nimmt die Freßlust der Tiere ab, sie werden mude, muskelschwach und apathisch Gewicht und Korpertemperatur sinken Es kommt zu Storungen der Funktion des Verdauungstraktes Schließlich erscheinen charakteristische Symptome des Herzens und des Nervensystems Herzsymptome mit Tachycardie und schweren EKG Veränderungen schlaffe und spastische Lähmungserscheinungen Der Gang wird unsicher, die Tiere fallen zur Seite und halten sich mit den Flugeln aufrecht Fruhzeitig entwickelt sich ein Opisthotonus, später allgemeine Muskelkrampfe, die besonders bei Beruhrung aus *gelost werden Schließlich kommt es zur Lähmung der* Atemmuskulatur und zum Tod Die Symptomatik der Beri Beri anderer Laboratoriumstiere unterscheidet sich im Prinzip wenig von diesem Bilde Der Schwerpunkt der Erscheinungen kann von Tier zu Tier wechseln EIJKMAN (183) beschrieb bereits bei seinen Huhnern den unsicheren Gang auf der *Huhnerstange und den Opisthotonus Ratten reagieren* zunächst mit Gewichtsabnahme, deren Verhinderung als biologischer Test zum Nachweis von Vitamin B_1 benutzt wurde, schließlich mit Appetitlosigkeit, Untertemperatur Bradycardie

gesamten wasserlöslichen Vitamine in physiologischen Konzentrationen enthält, greifen 2 mg Riboflavin pro Tag werden als optimale Erhaltungsdosis angesehen (Tab 39, (227, 371)) Schließlich muß auf hinreichende Ernährung geachtet werden Milch, Eier, Fleisch (Leber und Niere) sowie Fisch, Hefe, Bananen, Käse enthalten das Vitamin in reichlichen Konzentrationen

Tabelle 39 *Täglicher Bedarf an Vitaminen der B Gruppe* nach Committee on Food and Nutrition, National Research Council (227)

	Alter Jahre	Aneurin mg	Riboflavin mg	Nicotinsäure mg
Kind	1—3	0 4	0 6	4
	4—6	0,6	0,9	6
	7—9	0 8	1,2	8
Jugendlicher	10—12	1 2	1,8	12
	13—15	1 5	2 0	15
	16—20	1 8	2,5	17
Mann unbeschäftigt		1 2	1 8	12
leichte Arbeit		1,5	1,8	15
schwere Arbeit		1,8	1 8	18
Mädchen	10—12	1 0	1,5	10
	13—15	1 3	2 0	13
	16—20	1 0	1 8	15
Frau unbeschäftigt		1,0	1,5	10
leichte Arbeit		1 2	1,5	12
schwere Arbeit		1 2	1,5	15
Gravidität		1 5	2,5	15
Lactation		1 5	3 0	15

Physiologie und Klinik der Aneurin-(Thiamin-)fermente

Physiologie des Aneurins (Thiamins) und seiner Fermente

Die Geschichte der Aneurinfermente beginnt im Jahre 1911 mit der Entdeckung *von* NEUBERG *und* KARCZAG *(155), daß Hefepräparationen durch ein Ferment Carboxylase* aus organischen Verbindungen Kohlensäure abspalten Zwanzig Jahre später beobachtete AUHAGEN (156), daß die Carboxylaseaktivität durch Waschen der Hefe verlorengeht, durch Zusatz des Waschwassers zur gewaschenen Hefe jedoch wiedergewonnen werden kann Zwei für die Carboxylaseaktivität notwendige Faktoren gehen aus der Hefe in das Waschwasser über Magnesiumionen und eine organische, hitzestabile Verbindung AUHAGEN nannte den organischen Faktor Cocarboxylase und fand ihn außer in der Hefe in vielen tierischen Geweben Im gleichen Jahre zeigte SIMOLA *(157), daß Cocarboxylase* im biologischen Test Vitamin B_1 ersetzen kann und außerdem in den Geweben von Beri-Beri-Tieren in geringerer Konzentration vorhanden ist als in den Geweben normaler Tiere Damit wurde die Beziehung zwischen *der Cocarboxylase, dem Vitamin B_1 und der Beri-Beri gefunden Vitamin B_1 (Aneurin,* in der angelsächsischen Literatur meist *Thiamin*) ist die Wirkungsgruppe der

substrat durch Hemmung des Citronens urecyclus an irgendeiner Stelle experimentell gedrosselt wird (Abb 29 S 106) Mangel an Aneurin Vergiftung mit Fluoress g saure oder mit arseniger S ure verhindern den Abbau der Brenztraubensäure (Arsenige S ure verbindet sich mit der α Liponsäure aus Fluoressigsäure ent steht in der Zelle die todlich wirkende Fluorcitronensäure) Auch der hypoglykämische Krampf wird durch Mangel an Oxydationssubstraten ausgelost Die menschliche Beri Beri unterscheidet sich im allgemeinen nicht von der experimentellen Tier Beri Beri Der Schwerpunkt der Symptome liegt entweder auf dem Nervensystem oder auf dem Herzen Hierbei mag eine besondere Disposition im Spiele sein

Klinik der Beri Beri

Die Krankheit ist auch heute noch im fernen Osten endemisch verbreitet im Zu sammenhang mit den Ernährungsgewohnheiten der Bewohner in Indien Indonesien den Philippinen China und Japan 1947 wurden auf den Philippinen noch 132 Todes falle pro 100000 Einwohner beobachetet eine Mortalitat die der bei der Tuberkulose beobachteten entspricht (SALCEDO (189)) Auch in Europa und Nordamerika besteht eine standige Disposition fur das Auftreten von Mangelerscheinungen da die ubl che Alltagsnahrung den Bedarf an Aneurin eben deckt Tats ichlich wird immer wieder uber das Auftreten von z T schweren Beri Beri Fallen in allen europaischen L ndern und Nordamerika l erichtet (siehe (8)) Bevorzugt in Industriecentren und Städten treten in allen sozialen Schichten (zum Unterschied gegenuber den Avitaminosen D C und A die hauptsachlich die ärmere Bevolkerung betreffen) sporadische Falle und wie 1935 in Ungarn Endemien auf Wirklich h ufig ist die Krankheit aber nur in den Landern in denen Reis Hauptnahrungsmittel ist vor allem seitdem er maschinell von seiner Hulle befreit und damit seines Vitamingehaltes beraubt wird Eingeborene die den Reis nicht besonders bearbeiten erkranken gewohnlich nicht Die Er krankung findet sich bei Frauen w hrend der Schwangerschaft und in der Lactation bei jungen Mannern schließlich bei brustmilchern ihrten S uglingen gehauft Im allgemeinen erkranken Frauen seltener als M nner

Folgende *Entstehungsmechanismen* der Beri Beri kommen vor

Mangelhafte Vitaminzufuhr entsteht bei einseitiger Reisernahrung oder anderen Ernahrungsformen die einseitig sind wie die Brustmilchernahrung bei Vitamin mangel der Mutter die modernen einseitigen Kostformen die Diaten bei Idiosyn krasien Magen Nieren oder Herzkrankheiten und die Ernahrung von Geisteskran ken und Anstaltsinsassen

Mangelhafte Vitaminresorption spielt vermutlich bei chronischen Magendarm krankheiten, Enterocolitis Sprue usw eine Rolle

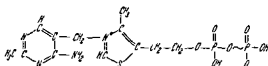
Zu mangelndem Einbau des Vitamins in das Coferment und mangelnder Synthese der Apofermente kommt es bei Eiweißmangelernahrung und Krankheiten der Leber

Kohlenhydratreiche Ernährung hoher Alkoholverbrauch korperliche Anstrengung (schwere Arbeit und Sport) Gravidität (besonders bei Erbrechen) Lactation Wachs tum hohe Außentemperatur (in tropischen Gegenden) Diabetes mellitus chronisches Fieber (Malaria) Morbus Basedow erhohen den Vitaminbedarf und disponieren da durch zur Hypovitaminose

Die klassische Beri Beri ist durch *cardiovasculare* Erscheinungen durch *Ödeme* und durch *polyneuritische* Symptome charakterisiert

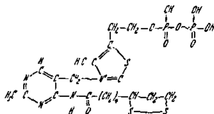
Organismus (Ratten, Kaninchen, Taube) wieder zum Aneurin zusammengesetzt werden, wenn die Pyrimidinhälfte durch Anbringung einer Aminomethyl oder Oxymethylgruppe an Stelle der einfachen Methylgruppe etwas reaktionsfähiger gemacht wird (8) Die unveränderten Spaltstücke kann der tierische Organismus nicht wieder zum Vitamin zusammensetzen Aneurin ist die einzige im Stoffwechsel bekannte Thiazolenthaltende Verbindung, die für das Leben unbedingt erforderlich ist Protozoen, Pilze, Bacterien und die meisten Pflanzen können die beiden Ringe selbst aufbauen, sind also zur Totalsynthese des Vitamins befähigt Das Vitamin ist ubiquitär verteilt und offenbar für jede Art von lebendiger Funktion obligatorisch Im menschlichen Körper wird das Molekül durch ein Ferment Aneurinase (Thiaminase) in die beiden Ringe gespalten, der Pyrimidinanteil wird im Urin als Pyramin, der abgebaute Thiazolring als Sulfat und Neutralschwefel ausgeschieden

Das Coferment der Carboxylase, Aneurinpyrophosphat hat die chemischen Eigen schaften vieler anderer Cofermente, es ist thermostabil, dialysierbar und enthält eine Pyrophosphatgruppe, die zu den energiereichen Phosphatverbindungen gehört



Aneurinpyrophosphat

Entsprechend dem Disulfid des Aneurins findet man auch ein Disulfid der Car boxylase das jedoch biologisch nicht mehr wirksam ist Außer dem Pyrophosphatderivat des Aneurins kennt man das Aneurinmonophosphat, Aneurintriphosphat und das Lipo Aneurinpyrophosphat Aneurinmonophosphat und Aneurintriphosphat kann man synthetisch herstellen Aneurinmonophosphat hat wie das Aneurin keine Cofermentfunktion, soweit bis heute bekannt ist Aneurintriphosphat kann die Cocarb oxylase in der Hefe ersetzen, ist jedoch bis heute noch nicht in biologischem Material nachgewiesen worden Lipo Aneurinpyrophosphat (Lipo Thiaminpyrophosphat) wird als Coferment verschiedener Carboxylasen postuliert (170) Es ist das Conjugat der α Liponsäure (α lipoic acid) und des Aneurin (Thiamin)phosphates



Conjugat von α Liponsäure und Aneurinpyrophosphat

Die α Liponsäure (α lipoic acid) hat eine kurze Geschichte Sie wurde 1941 von Dewey (169) in Protozoenkulturen als Wachstumsfaktor entdeckt Seitdem hat sie verschiedene Namen bekommen Protogen A, pyruvatoxydierender Faktor, 6 Thioctinsäure u a Sie findet sich in der Natur weit verbreitet, in tierischen Organismen vor

tienten auch ihre Hände und Arme nicht mehr gebrauchen und werden hilflos Die Lähmungen der Extremitaten konnen zu Kontrakturen und Deformierungen fuhren Schließlich werden Vagus und Hirnnerven betroffen Opticusneuritis Doppeltsehen Heiserkeit und Aphonie, gelegentlich Zwerchfellahmung und Incontinentia alvi et urinae werden beobachtet Das Zentralnervensystem wird im Gegensatz zur Pellagra in der Regel kaum in Mitleidenschaft gezogen, wenn es nicht in Form der Wernickeschen Krankheit akut zu einem cerebral ausgebildeten Zustandsbild kommt

Die *cardiovasculare* Form der Krankheit beginnt mit leichten Kreislaufbeschwerden in Form von Herzklopfen leichter Atemnot bei Anstrengungen und fluchtigen Knochelodemen Die Frequenz ist in der Ruhe niedrig und wird bei Belastungen schnell tachycard Im EKG findet man vor allem Abflachung oder Negativitat der T Welle Niederspannung QRS Verlängerungen seltener Überleistungsstorungen (GRIFFITH (192) HOLZMANN (193) BLANKENHORN (194), AALSMEER (195)) Die Symptome gehen bei fortschreitender Erkrankung in ein aus cardialen und vascularen Elementen zusammengesetztes Bild über In fruhen Krankheitsstadien stehen entweder die vascularen oder auch die cardialen Symptome mehr im Vordergrund um sich spater gegenseitig in einem Circulus vitiosus zu verstarken

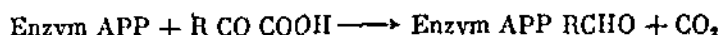
Der periphere Kreislauf wird durch die Vergroßerung des Herzzeitvolumens beherrscht Die Arteriolen und Pracapillaren sind erweitert, der periphere Widerstand ist herabgesetzt Die Kreislaufzeit ist verkurzt, das Blutvolumen vermehrt Der Venendruck steigt an Als Ausdruck der hamodynamischen Umstellung wird ein Pulsus celer et altus beobachtet Bei zunehmender Verschlechterung des Krankheitsbildes treten die Symptome der Rechtsinsuffizienz des Herzens vollständiger hervor Die kreislaufdynamischen Storungen werden durch die Ausbildung von Odemen an Knocheln (Abb 42) am Scrotum, in den serosen Hohlen und Gelenkspalten kompliziert *Die Odemflussigkeit hat einen hohen Kochsalz und niedrigen Eiweißgehalt* Das Beri Beri Ödem ist primar auf dem Boden des vascularen Schadens als extrarenales Odem aufzufassen Bei der feuchten Form der Beri Beri beherrscht es das klinische Bild

Bei zahlreichen Patienten tritt anfangs die Herzdekompensation infolge einer primaren avitaminotischen Herzmuskelzellschadigung hervor WENCKEBACH (190) hat sie im Orient vor allem am rechten Herzen beobachtet, wogegen in den westlichen Landern vorwiegend die Linksdilatation beschrieben wird Die von WENCKEBACH beschriebene orientalische Form der Rechtsinsuffizienz fuhrt haufig durch akutes Rechtsversagen (šoshin) zum Tode

Die *Beri Beri fulminans* ist eine besonders akut verlaufende Form der cardiovascularen Storungen Sie verlauft mit Angstgefuhlen, pracordialen Schmerzen und fuhrt in kurzer Zeit unter akuter Herzdilatation bei hohem Venen und niedrigem Arteriendruck zu Anurie Es kommt zu schweren Magendarmstorungen mit Erbrechen Durchfall und schließlich Herzversagen

Die *Polioencephalitis haemorrhagica superior Wernicke* wird heute als cerebrale Beri Beri aufgefaßt Sie beginnt mit Anorexie Erbrechen Nystagmus und allgemeinen psychischen Storungen Spater finden sich Hirnnervenstorungen vor allem Ophthalmoplegie unter Umstanden Pyramidenzeichen Blasen und Mastdarmstorungen Eiweißgehalt Kolloidreaktionen Zuckergehalt und Zellzahl des Liquors sind normal Die Symptome treten oft im Anschluß an eine Dysenterie auf und werden gewohnlich im Zusammenhang mit Alkoholismus beobachtet Das Syndrom

1 mol Aneurindiphosphat auf etwa 25000 g Protein (Im selben Verhältnis vereinigen sich Alloxazin und Protein im gelben Ferment (THEORELL (172)) Nach der Hypothese von LANGENBECK (173) tritt die primäre Aminogruppe des Aneurins unter Bildung einer Schiffschen Base und anschließender Decarboxylierung mit den α Ketocarbonsäuren in Reaktion Das Decarboxylierungsprodukt ist ein an den Aneurinpyrophosphat (APP)Enzym Komplex gebundener Aldehyd



$$\text{Enzym APP} + \text{R CO COOH} \longrightarrow \text{Enzym APP RCHO} + CO_2$$

Dieser sog aktivierte Aldehyd kann in verschiedenen Richtungen durch Hydrolyse, Kondensation oder Oxydation am Ferment selbst sowie durch Vermittlung anderer Fermente weiter reagieren (170) Daher findet man als Endprodukt der Decarboxylierung verschiedene Intermediate In der Hefe wird bei der Decarboxylierung der Brenztraubensäure der Komplex Enzym APP Aldehyd durch Hydrolyse ein fach zerlegt und fuhrt zum Auftreten von freiem Acetaldehyd und Kohlendioxyd Im tierischen Organismus finden sich komplizierte Sekundarreaktionen So wird der aktivierte Aldehyd nach Oxydation durch Pyridinfermente vom Coenzym A (CoA) (S 62) als Acyl CoA aufgefangen Acyl CoA kann selbst wieder in verschiedenen Richtungen weiterreagieren Die Reaktion ist reversibel Offenbar spielt bei der Übertragung des acylierten Aldehyds auch die α Liponsäure als freies Coferment oder in Verbindung mit dem Aneurinpyrophosphat eine Rolle Dieser Auf- und Abbau mechanismus hat fur die α Ketocarbonsäuren eine fundamentale Bedeutung fur den Umbau der verschiedenen Stoffgruppen (Kohlenhydrate, Fette, Eiweiße usw) ineinander und fur ihren Abbau zur Gewinnung von Energie auf dem Wege der cellularen Atmung Von den verschiedenen im Stoffwechsel vorkommenden α Ketocarbonsäuren spielen die Brenztraubensäure und die α Ketoglutarsäure quantitativ die großte Rolle

Die *Brenztraubensaure*, das Endprodukt des glykolytischen Zuckerabbaus sowie ein Transaminierungspartner von Aminosauren, wird von der α Carboxylase I, die aus Herzmuskulatur verschiedener Species hochgereinigt dargestellt werden konnte (VENNESLAND (174)), in Gegenwart von Magnesiumionen decarboxyliert und uber aktivierten Acetaldehyd oxydativ in Acetyl Coenzym A ubergefuhrt Die Brenztraubensaure wird dadurch zur Ausgangssubstanz wichtiger Reaktionen (Fettsäure synthese Steroidsynthese, Bildung von Acetylcholin, Acetylierung verschiedener Metaboliten zum Zwecke der Entgiftung, Citronensäurebildung zusammen mit Oxalessigsäure (S 63))

Die *α Ketoglutarsaure* wird in Gegenwart von Magnesiumionen durch die Carboxylase II decarboxyliert und uber den Bernsteinsäuresemialdehyd oxydativ in Bernsteinsäure Coenzym A überfuhrt (OCHOA (175)) Dieses Coenzym A Derivat wird als Glied des Citronensäurecyclus zu Fumarsäure abgebaut, steht jedoch auch mit Acetessigsäure und damit mit den Fettsäuren im Gleichgewicht Die α Ketoglutarsäure ist ein Abbauprodukt der Citronensäure und zugleich ein Acceptor fur Ammoniak zur Bildung von Glutaminsaure unter gleichzeitiger Reduktion oder auf dem Wege der Transaminierung Glutaminsaure ist ein Bestandteil des Glutathions, der Folsaure, vieler Eiweißkorper und hat eine Bedeutung als Ammoniakpuffer

Zwischen dem Umsatz von Brenztraubensäure und α Ketoglutarsäure einerseits und dem Aneurinumsatz andererseits bestehen enge quantitative Beziehungen Nachdem der Umsatz beider Metaboliten von der Zufuhr von Kohlenhydraten, Eiweißen und Fetten und ihrem Verbrauch durch Einbau in die Korpersubstanz,

tienten auch ihre Hände und Arme nicht mehr gebrauchen und werden hilflos Die Lähmungen der Extremitäten können zu Kontrakturen und Deformierungen führen Schließlich werden Vagus und Hirnnerven betroffen Opticusneuritis, Doppeltsehen Heiserkeit und Aphonie, gelegentlich Zwerchfellähmung und Incontinentia alvi et urinae werden beobachtet *Das Zentralnervensystem wird im Gegensatz zur Pellagra* in der Regel kaum in Mitleidenschaft gezogen, wenn es nicht in Form der Wernickeschen Krankheit akut zu einem cerebral ausgebildeten Zustandsbild kommt

Die *cardiovasculare* Form der Krankheit beginnt mit leichten Kreislaufbeschwerden in Form von Herzklopfen leichter Atemnot bei Anstrengungen und flüchtigen Knöchelödemen Die Frequenz ist in der Ruhe niedrig und wird bei Belastungen *schnell tachycard Im EKG findet man vor allem Abflachung oder Negativität d r* T Welle, Niederspannung QRS Verlängerungen, seltener Überleistungsstörungen (GRIFFITH (192) HOLZMANN (193) BLANKENHORN (194), AALSMEER (195)) Die Symptome gehen bei fortschreitender Erkrankung in ein aus cardialen und vasculären Elementen zusammengesetztes Bild über In frühen Krankheitsstadien stehen entweder die vasculären oder auch die cardialen Symptome mehr im Vordergrund um sich später gegenseitig in einem Circulus vitiosus zu verstärken

Der periphere Kreislauf wird durch die Vergrößerung des Herzzeitvolumens beherrscht Die Arteriolen und Praecapillaren sind erweitert, der periphere Widerstand ist herabgesetzt Die Kreislaufzeit ist verkürzt, das Blutvolumen vermehrt Der Venendruck steigt an Als Ausdruck der hämodynamischen Umstellung wird ein Pulsus celer et altus beob[illegible]
bildes treten die Symptom[illegible]
Die kreislaufdynamischen [illegible]
Knöcheln (Abb 42), am Scrotum, in den serösen Höhlen und Gelenkspalten kompliziert Die Ödemflüssigkeit hat einen hohen Kochsalz und niedrigen Eiweißgehalt Das Beri Beri Ödem ist primär auf dem Boden des vasculären Schadens als extrarenales Ödem aufzufassen Bei der feuchten Form der Beri Beri beherrscht es das klinische Bild

Bei zahlreichen Patienten tritt anfangs die Herzdekompensation infolge einer primären avitaminotischen Herzmuskelzellschädigung hervor WENCKEBACH (190) hat sie im Orient vor allem am rechten Herzen beobachtet, wogegen in den westlichen Ländern vorwiegend die Linksdilatation beschrieben wird Die von WENCKEBACH beschriebene orientalische Form der Rechtsinsuffizienz führt häufig durch akutes Rechtsversagen (sôshin) zum Tode

Die *Beri Beri fulminans* ist eine besonders akut verlaufende Form der cardiovasculären Störungen Sie verläuft mit Angstgefühlen, präcordialen Schmerzen und führt in kurzer Zeit unter akuter Herzdilatation bei hohem Venen und niedrigem Arteriendruck zu Anurie Es kommt zu schweren Magendarmstörungen mit Erbrechen, Durchfall und schließlich Herzversagen

Die *Polioencephalitis haemorrhagica superior Wernicke* wird heute als cerebrale Beri Beri aufgefaßt Sie beginnt mit *Anorexie Erbrechen, Nystagmus* und allgemeinen psychischen Störungen Später finden sich Hirnnervenstörungen vor allem Ophthalmoplegie, unter Umständen Pyramidenzeichen, Blasen und Mastdarmstörungen Eiweißgehalt, Kolloidreaktionen, Zuckergehalt und Zellzahl des Liquors sind normal Die Symptome treten oft im Anschluß an eine Dysenterie auf und werden gewöhnlich im Zusammenhang mit Alkoholismus beobachtet Das Syndrom

Bestimmung des Vitamins im biologischen Test fruher Verwendung fand Weitere von Aneurin abhängige Funktionen sind im Abschnitt uber die Pathologie der Aneurin fermente besprochen

Der tägliche Bedarf des Organismus an Vitamin B_1 ist durch die quantitativen Beziehungen zwischen dem Kohlenhydratumsatz und dem Vitamin gegeben Der Aneuringehalt des Korpers wird am besten durch Belastungsteste (S 158) festge stellt Das Vitamin oder sein Coferment kann microbiologisch oder chemisch bestimmt werden Die microbiologische Methode benutzt die wachstumssteigernde Wirkung an Microorganismen, deren Vermehrung gemessen wird (Wiss (179), Gyorgy (4)) Die chemische Methode bedient sich des Thiochromnachweises (Gyorgy (4) und Stepp, Kuhnau und Schroeder (8))

Seitdem die Struktur des Aneurins bekannt ist, untersucht man ihre Beziehung zur enzymatisch physiologischen Wirkung Anderungen der Struktur (in sogenannten Strukturanalogen) durch Anbringung von Seitenketten, Austausch von funktionellen Gruppen usw schwächt oder loscht die biologische Wirkung oder kehrt sie auch im Sinne eines Antagonisten (Inhibitors, Antivitamins) des Vitamins um (Der Wirkungs mechanismus der Antivitamine beruht auf einer Konkurrenz zwischen Vitamin und Antivitamin um das Ferment auf Grund der Ahnlichkeit ihrer Strukturen Das Antivitamin verdrangt das Vitamin von seinem Platz auf der Fermentoberfläche und verandert damit die Funktion des Fermentes Ein spezieller Fall dieser Verdrangung ist die kompetitive Hemmung)

Unter den heute bekannten Antivitaminen des Vitamins B_1 sind folgende Substanzgruppen von großerem Interesse Ersatz der 4′ Aminogruppe des Pyrimidinringes durch ein Hydroxyl (Oxythiamin), Ersatz der 2-Methylgruppe des Pyrimidins durch einen N′ Propylrest, Ersatz des Thiazolringes durch Pyridin (Pyrithiamin, Neopyrithiamin)

Oxythiamin wird, analog dem Thiamin (Aneurin) (S 148) in der Zelle enzymatisch zu Oxythiaminpyrophosphat umgesetzt Dadurch bildet sich eine „falsche Cocarboxy lase" deren Wirkungsgruppe hinsichtlich der Stellung 4 am Pyridinring verandert ist Die Langenbecksche Vorstellung vom Wirkungsmechanismus der Cocarboxylase setzt in Stellung 4 eine Aminogruppe voraus, damit sich eine Schiffsche Base bilden kann (S 149), außerdem wird durch die Aminogruppe die in ihrer Bedeutung noch unbekannte α Liponsaure gebunden Beide Reaktionen sind bei der falschen Cocar boxylase nicht moglich Das Cocarboxylaseanalog besetzt jedoch die Apofermente und verdrängt die naturliche Cocarboxylase aus ihrer Position Injiziert man einer Maus Oxythiamin so stirbt das Tier nach etwa zwei Wochen Die Injektion fuhrt also auch in vivo zur Synthese einer falschen, todlich wirkenden Cocarboxylase (Peters (66) hat bei einem ähnlichen Mechanismus (bei der Fluoressigsäurevergiftung) von einer letalen Synthese gesprochen) *Pyrithiamin* wirkt auf einem noch nicht bekann ten Wege Die Unterschiede der Wirkungsmechanismen von Oxythiamin und Pyrithiamin zeigen sich in der klinischen Symptomatologie Pyrithiamin (Neopyrithia min) fuhrt im Verlaufe der todlichen Erkrankung zu schwerer Polyneuritis, Oxythiamin jedoch nicht (180) Nachdem beim Pyrithiamin und Neopyrithiamin der Thiazolring ersetzt ist und es nur bei diesen beiden Antivitaminen zu Polyneuritis kommt, muß man das Auftreten der Polyneuritis auf die Abänderung des Thiazol ringes zuruckfuhren

Normalerweise steigt die Brenztraubensäurekonzentration im Serum nach Gabe von Glucose nach einer Stunde maximal an und fällt nach drei Stunden wieder auf normale Werte ab (198) Bei Aneurinmangel ist die Kurve verlängert und erhöht

Der Belastungstest ist bereits positiv, wenn die Vitaminsättigungsteste erst latenten Mangel anzeigen Die stationären Konzentrationen von Brenztraubensäure, Milchsäure und Glucose sind dagegen erst erhöht, nachdem Sättigungs und Belastungsteste eindeutig pathologisch wurden HORWITT und KREISLER (199) haben einen CMI (carbohydrate metabolism index) angegeben, der die quantitativen Beziehungen zwischen Milchsäure (Lactat, L), Brenztraubensäure (Pyruvat, P) und Glucose (G) im Serum (in mg%) (60 Minuten nach Zufuhr von 1 8 g Glucose/kg KG sowie unmittelbar nach einminutigem Treppensteigen) darstellt Danach darf

$$\mathrm{CMI} = \frac{L + 15\,P}{2} - \frac{G}{10}$$

unter normalen Bedingungen nicht größer als 15 sein

Die Konzentration von freiem und gebundenem Aneurin im Blute ist relativ großen Schwankungen unterworfen Die Bestimmung des Aneurins im Serum hat daher keinen praktischen diagnostischen Wert Bessere Einblicke in den Aneurinhaushalt gewinnt man durch Prüfung des Sättigungsgrades des Organismus Da die optimale Sättigung des Organismus einer optimalen Funktion entspricht, und da keine wesentliche Stapelung des Aneurins im Organismus stattfindet, ist die Ausscheidung des Aneurins durch den Urin, besonders nach Gabe einer Testdosis ein Kriterium des Sättigungsgrades Die einfache Bestimmung des ausgeschiedenen Aneurins ohne Testdosis ergibt wegen der Schwankungen nur einen groben Einblick in den Haushalt Eine mittlere Tagesausscheidung von weniger als 100 γ Aneurin kann grob als Aneurinmangel angesehen werden Sättigungsteste müssen unter konstanten Bedingungen hinsichtlich Dosierung, Ernährung usw durchgeführt werden Aus der großen Anzahl mitgeteilter Methoden ergibt sich, daß bei Gaben von 1 mg Aneurin intramuscular oder intravenös in der Norm etwa 20% der Dosis im Tagesurin wiedergefunden werden 10% Ausscheidung zeigen einen latenten, 5% einen absoluten Mangel an (200) Der pathologische Ausfall des Aneurinsättigungstestes beweist einen Mangelzustand Bei Neuropathien Diarrhoen, Morbus Basedow, Herzdekompensation sind Hypovitaminosen häufig, wenn keine entsprechende Substitution durch Zugabe von Vitamin erfolgt

Die Prognose richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung, besonders im Hinblick auf den Grad der Herzschädigung Säuglinge sind besonders gefährdet Bei Nachuntersuchungen von 100 geheilten Patienten fand GRIFFITHS (192) keine Restzustände am Herzen

Die *Therapie* der Beri Beri führt, bei täglichen Gaben von bis zu dreimal 100 mg Aneurin oral (am besten zu den Mahlzeiten), evtl nach höherer Dosierung, nach kurzer Zeit zur Ausheilung (372) Bei gastrointestinalen Störungen verabfolgt man das Vitamin intravenös Neben den übl [illegible]]elspräparaten von Aneurin sollten die übrigen Vitamine in Form von P[illegible]]paraten, Bäckerhefe oder Frischleber gegeben w[illegible] hr von Eiweiß [illegible] l angezeigt Der tägliche Aneurinbedarf eines [illegible] schen nicht [illegible] einer ganzen Reihe von Bedingungen, unter [illegible] 'orm und [illegible] wichtigsten sind (S 158, Tab 39 [illegible] inen entl [illegible] 'nisch besonders

Peters (187) untersuchte unter Benutzung verschiedener Substrate den Sauerstoffverbrauch in Hirnschnitten normaler und Beri-Beri-kranker Tauben und fand, daß Brenztraubensäure von den Schnitten kranker Tauben wesentlich langsamer verbrannt wird als von den Schnitten gesunder Tiere. Durch Zusatz von Vitamin B_1 in vitro ließ sich die Störung beheben. Die Erniedrigung des Sauerstoffverbrauchs bei der Brenztraubensäureverbrennung ging dem Gehalt des Hirns an Aneurin bzw. Cocarboxylase proportional.

Verfolgt man bei der experimentellen Beri-Beri die Entwicklung der klinischen Symptome mit der Bestimmung der Aneurin- bzw. Cocarboxylasekonzentration in Organen, so zeigt sich parallel mit dem Fortschreiten der Symptome eine laufende Abnahme der Konzentration. Zuerst nimmt die Konzentration in der Muskulatur ab, schließlich in Hirn und Herz. Zugleich wird die Vitaminausscheidung durch die Niere auf ein Minimum herabgesetzt. In dem gleichen Maße, in dem die Cofermentkonzentration der Gewebe absinkt, kommt es im Gewebe, in Blut, Liquor, Harn und Stuhl zu einer Anhäufung der Stoffwechselmetaboliten, deren Abbau aus Mangel an Coferment nicht katalysiert werden kann, vor allem der *Brenztraubensaure* und *α-Ketoglutarsaure*. Die Anhäufung dieser Metaboliten zeigt den Aneurinmangel außerordentlich empfindlich an. Sie hat weitgehende Verschiebungen der Gleichgewichte des Zellstoffwechsels zur Folge.

Durch die enzymatische Reduktion der Brenztraubensaure zu Milchsaure wird auch die *Milchsaure* angehäuft. Wenn klinisch das Krampfstadium eingetreten ist, ist es ruckwirkend auch bereits zum Anstieg der Blutzuckerkonzentration gekommen. Infolge des enzymatischen Blocks an der Stelle des Abbaus der Brenztraubensaure wird das Abbauprodukt der Brenztraubensäure, die aktivierte Essigsaure (Acetyl-CoA) nicht in genugendem Maße gebildet. Man findet somit eine Konzentrationsabnahme aller aus diesem Produkt entstehenden Metaboliten der Fettsauren (Acetessigsaure usw.), der Sterine und Steroide (Nebennierenrinde, Testes, Leber), der Acetylierungsprodukte, wie Acetylcholin (Nervensystem) und Acetylsulfonamide (Entgiftungsreaktionen) usw. Besonders wird der Citronensaurecyclus betroffen, der zugleich auch an der Stufe der α-Ketoglutarsaure durch Aneurinausfall gestort wird. Die Citronensauresynthese wird, wie aus der herabgesetzten Citronensäureausscheidung durch die Niere ersichtlich ist, stark vermindert, während die Ausscheidung der α-Ketoglutarsäure ansteigt. Der Cyclus liefert zu etwa 75% die Intermediate fur die Verbrennung bei der cellularen Atmung. Infolge Mangels an Intermediaten kommt es daher zu Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches und Schädigung der energieliefernden Funktionen der cellulären Atmung. Anorganisches Phosphat wird nicht in genug [illegible]
und [illegible]
alle [illegible]
die Korpertemperatur. Brenztraubensäure und α-Ketoglutarsaure finden wir am stärksten in den Organen angehäuft, die sich durch besondere Sauerstoffempfindlichkeit sowie hohen Kohlenhydrat- und Aneurinbedarf auszeichnen, in Herz und Nervensystem. Neben der lokalen Erhohung der Konzentration in den Geweben findet sich z. B. im Coronarvenenblut im Vergleich zum Extremitätenvenenblut ein hoherer Brenztraubensauregehalt (188).

Die Organe antworten auf Drosselung ihrer Energiezufuhr infolge Mangel an Oxydationssubstraten klinisch immer mit den gleichen Symptomen. Peters (66) hat gezeigt, daß Tauben immer mit Krampf reagieren, wenn die Zufuhr an Oxydations-

Die Knoopsche Lehre hat damit eine weitgehende Ergänzung erfahren und konnte durch Lynen (46) in einem Fettsäurecyclus neu formuliert werden (Abb 43) Zugleich zeigte Lynen, daß das Acyl-CoA als Acylmercaptan zu betrachten ist Die Acylmercaptanbindung gehört zu den energiereichen Bindungen (21) Ihr Energieinhalt ist dem der energiereichen Phosphatbindung ähnlich

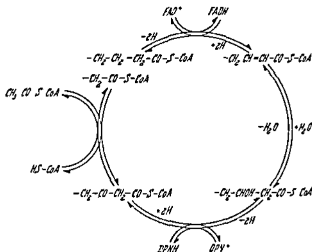


Abb 43 *Knoop Lynen Fettsäurecyclus*

Strukturell gehört das CoA wie die Cofermente der Pyridin und Flavinfermente in die Gruppe der Nucleotide Es ist aus einem Adenylsäure- und einem Pantothensäureanteil zusammengesetzt (Baddiley (211)) (Abb 44)

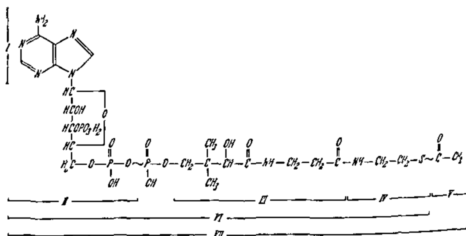


Abb 44 *Strukturformel des Acetylcoenzyms A*

I Adenin,
II Diphosphoradenosin,
III Pantothensäure,
IV Thioäthanolamin (β Mercaptoäthanolamin),
V Acetylrest,
VI Coenzym A,
VII Acetyl Coenzym A
~ S Energiereiche Schwefelbindung

In unseren Breitengraden findet sich meistens die *trockene Form* der Krankheit Der Schwerpunkt ihrer Erscheinungen liegt auf den Störungen von seiten des Nervensystems zugleich mit leichten Beinödemen und angedeuteten cardialen Beschwerden Dieser occidentalen Beri Beri wird die orientalische (tropische) Form (*feuchte Beri Beri*) gegenübergestellt die durch cardiovasculäre Erscheinungen charakterisiert ist Sie ist besonders durch WENCKEBACH und seine Mitarbeiter (190) untersucht worden Als ein besonderes Erscheinungsbild der Aneurinavitaminose wurde in den letzten Jahren besonders durch die Untersuchungen von JOLLIFFE (191) die *Wernicke Encephalopathie* herausgestellt Die Beri Beri Herzkrankheit die Encephalopathie und die akute perniziöse Form sind bei uns relativ selten Das konstanteste Symptom der hiesigen Beri Beri ist die Störung des Nervensystems

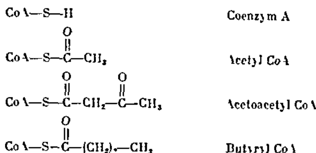
Die *Symptome* der Beri Beri können monatelang latent bleiben um schließlich im Verlauf einer zusätzlichen Belastung (körperliche Anstrengung oder Schwangerschaft) manifest zu werden Mitunter treten sie als Sekundärerscheinungen bei anderen Erkrankungen auf Bei Versuchen an freiwilligen Versuchspersonen unter einer Aneurinmangeldiät traten subjektive Symptome schon am vierten Tag objektive Zeichen am fünften Tag nach Beginn der Mangeldiät auf

Die Patienten klagen über allgemeine Schwäche besonders in den Beinen beim Treppensteigen Depressionen und Reizbarkeit schlechtes Gedächtnis Schlaflosigkeit Müdigkeit Muskelkrämpfe und gelegentlich über Diarrhoen Der Appetit läßt nach das Gewicht nimmt ab schließlich werden Herzklopfen Atemnot und gelegentlich Neigung zu Kollapszuständen angegeben Die Menstruation hört auf Häufig werden leicht geschwollene Knöchel beobachtet Allmählich oder akut gehen diese Prodromi in die manifeste Erkrankung über



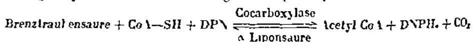
Abb 42 *Unterschenkelödem bei Beri Beri* (Fall von T D SPIES)

Die trockene Form der Beri Beri wird von Symptomen des *Nervensystems* beherrscht Die Lähmungen der Glieder galten schon bei den alten Chinesen als typisches Symptom Das Bild einer allmählich aufsteigenden symmetrischen Polyneuritis beginnt meist mit Störungen der Oberflächensensibilität mit Hyperpathie und Anästhesien der unteren Extremitäten Die Oberschenkel sind oft hoch empfindlich Die Sehnenreflexe zunächst verstärkt nehmen ab und erlöschen schließlich ganz Die Muskulatur der unteren Extremitäten wird entsprechend dem Fortschreiten der Krankheit atrophisch doch kann dies durch leichte Ödeme maskiert sein (Abb 42) Die Patienten können aus der Hocke nicht mehr ohne die Hilfe der Arme aufstehen im fortgeschrittenen Stadium entsteht der Steppergang schließlich kommt es zu schlaffen Lähmungen Zugleich geht der polyneuritische Prozeß auf die oberen Extremitäten über Nun können die Pa



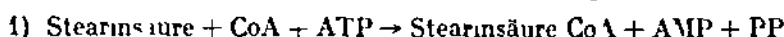
der Acyl CoA Derivate und damit, in der Bilanz im Transport und Übertragung von Acylgruppen überhaupt Der Mechanismus der Bildung der Acylderivate hängt von Herkunft und Art der Acylgruppe ab

Die größte Bedeutung der verschiedenen Acylderivate im Stoffwechsel hat das *Acetyl CoA* die *aktivierte* Essigsäure die aus Kohlenhydraten oder Fettsäuren entstehen kann Acetyl CoA aus Kohlenhydraten wird durch oxydative Decarboxylierung der Brenztraubensäure gebildet, wahrscheinlich über einen an α Liponsäure gebundenen C_2 Körper der auf CoA übertragen wird (S 147)

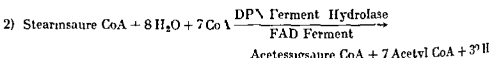


$$\textit{Brenztraubensäure} + \textit{CoA—SH} + \textit{DPN} \xrightleftharpoons[\alpha\ \text{Liponsäure}]{\text{Cocarboxylase}} \textit{Acetyl CoA} + DPNH_2 + CO_2$$

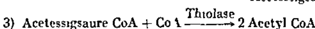
Die freien Fettsäuren werden unter Verbrauch von ATP in die entsprechenden CoA Derivate übergeführt und in dieser Form durch den KNOOP LYNEN CYCLUS (Abb 43) zu Acetoacetyl CoA abgebaut Das Acetessigsäurederivat wird thiolytisch durch ein Mol CoA in zwei Mole Acetyl CoA gespalten, z B



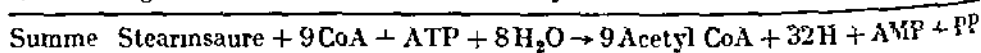
1) Stearinsäure + CoA + ATP → Stearinsäure CoA + AMP + PP



2) $\text{Stearinsäure CoA} + 8\,H_2O + 7\,\text{CoA} \xrightarrow[\text{FAD Ferment}]{\text{DPN Ferment Hydrolase}} \text{Acetessigsäure CoA} + 7\,\text{Acetyl CoA} + 32\,H$



3) $\text{Acetessigsäure CoA} + \text{CoA} \xrightarrow{\text{Thiolase}} 2\,\text{Acetyl CoA}$



Summe Stearinsäure + 9 CoA + ATP + 8 H_2O → 9 Acetyl CoA + 32 H + AMP + PP

Die Bedeutung des Acetyl CoA für den Stoffwechsel liegt in seiner vielseitigen Reaktionsmöglichkeit Auf Tabelle 41 sind einige Reaktionsprodukte angegeben Acetyl CoA ist ein Baustein für verschiedenartige Verbindungen (Tab 42) Für den Gesamtstoffwechsel ist die Synthese der Steroidhormone und des Acetylcholins sowie die Citronensäuresynthese von besonderer Bedeutung Die Citronensäuresynthese leitet den oxydativen Endabbau der Nahrungsstoffe im Citronensäurecyclus (MARTIUS KREBS (S 106)) ein Acetyl CoA aus dem Kohlenhydrat und Fettvorrat angeliefert, wird durch Kondensation mit Oxalessigsäure in den Cyclus eingeführt und schrittweise verbrannt In der Bilanz ist daher Acetyl CoA das Substrat des Cyclus Etwa zwei Drittel der gesamten Zellatmung und damit der energieliefernden Prozesse werden durch den Abbau der Cyclusmetaboliten (berechnet auf Leber und Niere) gedeckt (LEHNINGER (218))

wird auch bei Säuglingen beobachtet Man nimmt an daß es sich um einen akut auf tretenden Aneurinmangelzustand handelt

Die Säuglings Beri Beri betrifft fast ausschließlich brustmilchernährte Säuglinge, die meist in den ersten drei Lebensmonaten vorwiegend mit cardialen Symptomen erkranken Sogenannte aphonische und pseudomeningitische Formen sind beobachtet worden Ödeme im Gesicht und in den unteren Extremitäten Herzdilatation mit zu nehmenden Kreislaufbeschwerden Erbrechen und Durchfall führen zu einem apa thischen Zustand Die Kinder sterben im Lungenödem Bei der pseudomeningitischen Form stehen meist meningeale Symptome im Vordergrund

Ein Hinweis auf die *Diagnose* ist gegeben wenn die klassischen Symptome der car diovascularen Veränderungen das polyneuritische Bild und die Ödeme ausgeprägt sind Die Diagnose kann sicher gestellt werden wenn ein Vitaminmangel des Körpers durch einen Belastungstest erwiesen ist Wichtig ist die Differenzierung gegenüber anderen Herz und Nierenkrankheiten und peripherer Neuritis anderer Genese Die Diätana mnese (Tab 38) ist aufschlußreich Gewöhnlich wird von den Patienten sehr kohlen hydratreiche Kost (Reis Mehl Mais) mit niedrigem Vitamin und Eiweißgehalt als Hauptnahrung angegeben Die heute üblichen Hypertonie und Nephritisdiäten sind gewöhnlich vitaminarm (SCHROEDER (196)) Primäre organische Erkrankungen oder Avitaminosen anderer Vitamine (besonders Pellagra) können das Bild überdecken und die Abgrenzung schwer wenn nicht gar unmöglich machen Besteht gleichzeitig Unterernährung so sind die Ödeme von Hungerödemen schwer zu trennen Im Harn sind zunächst weder Zylinder noch Eiweiß nachweisbar Wenn der Zustand weiter fortgeschritten ist und cardiale Symptome hinzutreten kommt es zur Stauungs niere mit Albuminurie Die Diskrepanz zwischen den ausgedehnten Ödemen und den geringen Harnbefunden differenziert das cardiovasculare Bild gegen die Nephrose Die Abtrennung gegenüber Neuritiden anderer Genese (rheumatische infektiöse Wurzel kompression funiculare Myelose u a) ergibt sich gewöhnlich erst aus der Therapie Im Zweifelsfalle wird man durch Gabe von 50 mg Aneurin pro Tag i v über mehrere Tage einen Vitaminmangelzustand ausschließen müssen Die Symptome von seiten des Herzens fallen durch Resistenz gegenüber Digitalis oder Strophantin auf

Von den Laboratoriumstesten ist die Erhöhung der Brenztraubensäurekonzentra tion im Serum für die Beri Beri obligatorisch Man findet normalerweise (mit der enzymatisch optischen Methode) eine Konzentration von 0 4 mg% Brenztrauben säure im Serum (197) die pathologisch auf das drei bis achtfache (3 mg%) erhöht sein kann (Die Bestimmung der Brenztraubensäure im Serum ist durch die Verwendung von spezifischer Milchsäuredehydrogenase und reduzierter Cozymase im enzymatischen optischen Test erleichtert worden und hat gegenüber allen anderen Bestimmungsmethoden den Vorteil der Spezifität und Einfachheit (197) Die früher im Laboratorium vielfach verwendeten Methoden zur Bestimmung der sog bisulfit bindenden Substanz oder andere chemische Brenztraubensäurebestimmungen erfassen auch andere α Ketocarbonsäuren Sie sind daher nicht spezifisch und nur bedingt zur Diagnose verwertbar) Die Erhöhung der Brenztraubensäurekonzentration findet sich auch bei Diabetes mellitus Herz und Nierenkrankheiten bei körperlicher Arbeit Nahrungsaufnahme und psychischer Erregung

Die quantitativen Beziehungen zwischen Glucose Milchsäure Brenztraubensäure und Cocarboxylase werden durch Belastungsteste untersucht bei denen nach Gabe von Glucose Brenztraubensäurekonzentrationen im Serum gemessen werden Aus dem Ver halten der Serumkonzentrationen schließt man auf die Geschwindigkeit des Abbaus

Von den übrigen Acylderivaten des CoA hat das Bernsteinsäure-CoA eine besondere Bedeutung. Es entsteht aus α-Ketoglutarsäure bei deren oxydativer Decarboxylierung analog der Entstehung von Acetyl-CoA aus Brenztraubensäure. Bernsteinsäure-CoA ist eine Ausgangssubstanz der Porphyrinsynthese. Es lagert sich mit Glycin zur α-Amino-β-ketoadipinsäure zusammen, um nach Decarboxylierung in δ-Aminolaevulinsäure überzugehen, die ihrerseits über das Porphobilinogen in Uroporphyrin, Coproporphyrin, Protoporphyrin und Häm umgesetzt wird (S. 761).

Die *Richtung*, in der die CoA-Derivate im Organismus reagieren, hängt einmal von den chemischen und physiologischen Gleichgewichten, dann aber von der Organisation und Funktion der einzelnen Organe ab. Organe mit hohem Energiebedarf brauchen viel Substrat für den Citronensäurecyclus. Man findet in diesen Organen hohe Konzentrationen des kondensierenden Enzyms, das die Citronensäuresynthese aus Oxalessigsäure und Acetyl-CoA katalysiert (Tab. 43). Auch die *Herkunft* des Acetyl-

Tabelle 43. *Kondensierendes Enzym* (condensing enzyme) in verschiedenen Geweben des Kaninchens nach Ochoa (175)

	Enzymeinheiten/ mg Protein
Leber	0,03
Niere	0,2
Hirn	0,26
Herz	2,2
Skelettmuskel	0,14

CoA wird durch die Art der Fermente in den Organen bestimmt. Die Leber bildet Acetyl-CoA aus der Brenztraubensäure, jedoch nur wenig aus Acetessigsäure-CoA, das sie vorwiegend zu freier Acetessigsäure und CoA hydrolysiert. Die freie Acetessigsäure diffundiert in den Kreislauf, um von anderen Organen aufgenommen zu werden. Die Niere sowie der Herzmuskel, besitzen genügend Ferment, um Acetessigsäure in das CoA-Derivat zu überführen, das Derivat in zwei Moleküle Acetyl-CoA zu zerlegen und mit Oxalessigsäure zu Citronensäure zu kondensieren. Es ist bekannt, daß beide Organe, besonders aber der Herzmuskel, einen großen Teil der Energie aus der Verbrennung von Fettsäuren gewinnen.

Pathologie des Pantothensäuremangels

Die Pantothensäure wurde von Williams (212) in den Jahren 1931 bis 1933 entdeckt, aus Schafleber isoliert und in ihren biologischen Eigenschaften charakterisiert. In den anschließenden zehn Jahren wurde die Säure in ihrer chemischen Konstitution aufgeklärt und durch Williams, Spiller, Reichstein, Kuhn und ihre Mitarbeiter (212) synthetisiert. Die grundsätzliche Bedeutung der Pantothensäure für die Lebensvorgänge geht aus der weiten Verbreitung der Verbindung in der Natur und der Vielzahl ihrer biologischen Eigenschaften hervor. Die Substanz hat bei der Hefe, bei Milchsäurebacterien und vielen anderen Microorganismen die Funktion eines Wachstumsfaktors. Sie ist der Dermatitisfaktor der Hühner und der Leberfiltratfaktor der Ratten.

Die *Pantothensäuremangelernährung* führt beim Tier zu tiefgreifenden Schädigungen an allen Organen. Der Schwerpunkt der Störungen ist von Tier zu Tier ver-

wird auch bei Säuglingen beobachtet Man nimmt an daß es sich um einen akut auf tretenden Aneurinmangelzustand handelt

Die Säuglings Beri Beri betrifft fast ausschließlich brustmilchernährte Säuglinge, die meist in den ersten drei Lebensmonaten vorwiegend mit cardialen Symptomen erkranken Sogenannte aphonische und pseudomeningitische Formen sind beobachtet worden Ödeme im Gesicht und in den unteren Extremitäten Herzdilatation mit zu nehmenden Kreislaufbeschwerden Erbrechen und Durchfall führen zu einem apa thischen Zustand Die Kinder sterben im Lungenödem Bei der pseudomeningitischen *Form stehen meist meningeale Symptome im Vordergrund*

Ein Hinweis auf die *Diagnose* ist gegeben wenn die klassischen Symptome der car

Herz und Nierenkrankheiten und peripherer Neuritis anderer Genese Die Diatana mnese (Tab 38) ist aufschlußreich Gewöhnlich wird von den Patienten sehr kohlen hydratreiche Kost (Reis Mehl Mais) mit niedrigem Vitamin und Eiweißgehalt als

die Abgrenzung schwer wenn nicht gar unmöglich machen Besteht gleichzeitig Unterernährung so sind die Ödeme von *Hungerödemen* schwer zu trennen *Im* Harn sind zunächst weder Zylinder noch Eiweiß nachweisbar Wenn der Zustand weiter fortgeschritten ist und cardiale Symptome hinzutreten kommt es zur Stauungs niere mit Albuminurie Die Diskrepanz zwischen den ausgedehnten Ödemen und den geringen Harnbefunden differenziert das cardiovasculare Bild gegen die Nephrose Die Abtrennung gegenüber Neuritiden anderer Genese (rheumatische infektiöse Wurzel kompression funiculäre Myelose u a) ergibt sich gewöhnlich erst aus der Therapie Im Zweifelsfalle wird man durch Gabe von 50 mg Aneurin pro Tag i v über mehrere Tage einen Vitaminmangelzustand ausschließen müssen Die Symptome von seiten des Herzens fallen durch Resistenz gegenüber Digitalis oder Strophantin auf

Von den Laboratoriumstesten ist die Erhöhung der Brenztraubensäurekonzentra tion im Serum für die Beri Beri obligatorisch Man findet normalerweise (mit der enzymatisch optischen Methode) eine Konzentration von 0 4 mg% Brenztrauben säure im Serum (197) die pathologisch auf das drei bis achtfache (3 mg%) erhöht sein kann (Die Bestimmung der Brenztraubensäure im Serum ist durch die Verwendung von spezifischer Milchsäuredehydrogenase und reduzierter Cozymase im enzymatischen optischen Test erleichtert worden und hat gegenüber allen anderen Bestimmungsmethoden den Vorteil der Spezifität und Einfachheit (197) Die früher im Laboratorium vielfach verwendeten Methoden zur Bestimmung der sog bisulfit bindenden Substanz oder andere chemische Brenztraubensäurebestimmungen erfassen auch andere α Ketocarbonsäuren Sie sind daher nicht spezifisch und nur bedingt zur Diagnose verwertbar) Die Erhöhung der Brenztraubensäurekonzentration findet sich auch bei Diabetes mellitus Herz und Nierenkrankheiten bei körperlicher Arbeit Nahrungsaufnahme und psychischer Erregung

Die quantitativen Beziehungen zwischen Glucose, Milchsäure Brenztraubensäure und Cocarboxylase werden durch Belastungsteste untersucht bei denen nach Gabe von Glucose Brenztraubensäurekonzentrationen im Serum gemessen werden Aus dem Ver halten der Serumkonzentrationen schließt man auf die Geschwindigkeit des Abbaus

lastungen der Nebennierenrinde durch Stress oder ACTH beschleunigen bei leichtem Pantothensäuremangel die anatomischen und biochemischen Veränderungen

Die Störungen des *Nervensystems* werden mit der Störung der Acetylierungsfähigkeit und der damit verbundenen Verringerung der Acetylcholinbildung in Zusammenhang gebracht Es ist jedoch wahrscheinlich, daß nicht nur die Synthese des Vagusstoffes, sondern der gesamte energieliefernde Apparat (Brenztraubensäureabbau, Citronensäurecyclus usw) in diese Störungen verwickelt ist AXELROD und seine Mitarbeiter (226) haben bei Ratten unter Pantothensäuremangeldiät eine starke *Hemmung der Antikörperproduktion* gegenüber menschlichen Erythrocyten gefunden Die Experimente deuten auf eine mögliche Funktion der Pantothensäure bei der Proteinsynthese hin

Klinische Probleme

Eine menschliche Apantothenose als eigenes Krankheitsbild ist bis heute nicht beschrieben worden Der menschliche Organismus ist offenbar gegen das Auftreten von Pantothensäuremangel besonders geschützt Die Pantothensäuresynthese der Darmflora deckt den Bedarf des Organismus in optimalem Maße, die Darmflora bildet somit einen biologischen Schutz gegen das Auftreten von Schäden an den pantothensäureabhängigen Stoffwechselfunktionen Es ist jedoch möglich, daß okkulte Mangelzustände bzw Hypopantothenosen als Folge anderer Stoffwechselstörungen auftreten (allgemeine Unterernährung, Eiweiß und Calorienmangel, Avitaminosen anderer B Vitamine Abtötung der Darmflora durch langdauernde Medikation von Antibiotica, erhöhter Vitaminbedarf bei Krankheiten, chronischer Alkoholismus, Schwangerschaft und im Wachstumsalter) Von besonderer klinischer Bedeutung scheinen Symptome zu sein, die im Zusammenhang mit dem „burning feet syndrome" beschrieben worden sind Diese Erkrankung ist wahrscheinlich mit der Erythromelalgia tropica, der nutritional melalgia oder dem paraesthetisch causalgischen Syndrom (PERAITA (223, 222)) identisch Die Patienten klagen über Brennen der Fußsohlen und blitzartige Schmerzen in den Unterschenkeln Äußerlich kommt es zu Rötungen Cyanosen und desquamierenden Prozessen der Beine Die Schmerzen treten besonders nachts bei Bettwärme auf Sie werden oft, im Zusammenhang mit den üblichen peripheren Durchblutungsstörungen, als Claudicatio intermittens angegeben Ein Hinweis auf einen Pantothensäuremangel ergibt sich aus erfolgreicher Behandlung mit Pantothensäure Ein Nachweis von Pantothensäuremangel kann durch Bestimmung der Acetylierungsfähigkeit von p Aminobenzoesäure geführt werden (S 160) Auch in Mitteleuropa ist über erfolgreiche Pantothensäuretherapie bei ähnlichen Beschwerdekomplexen berichtet worden (8) Wadenkrämpfe bei Schwangeren sollen gut auf die Therapie mit Pantothensäure ansprechen KUHNAU (8) weist auf mögliche Zusammenhänge zwischen nächtlichem Brennen der Füße bei alten Leuten sowie der Swift Feerschen Krankheit der Kinder und Pantothensäuremangel hin

Bei Verdacht auf Pantothensäuremangel ist es angezeigt, im Rahmen einer allgemeinen Vitamintherapie auch Pantothensäure zu applizieren Der Tagesbedarf wird mit 2—4 mg Pantothensäure angegeben (227) Bei Schwangerschaft und in den ersten Lebensmonaten ist der Bedarf erhöht Gewöhnlich wird man auf Handelspräparate zurückgreifen oder sich den hohen Pantothensäuregehalt von grünen Gemüse, Leberpräparaten oder Eigelb therapeutisch zunutze machen Mehle sind pantothensäurearm

bearbeiteten Nahrungsmittel nur noch einen Bruchteil an Vitaminen im Vergleich zu den naturlichen Nahrungsmitteln vergangener Jahrhunderte. So enthielt die Tageskost eines englischen Bauern des 15. Jahrhunderts im Durchschnitt etwa 4—5 mg Aneurin, während im 19. Jahrhundert die Tageskost Englands nur noch etwa 1,0 mg des Vitamins enthält (DRUMMOND (201)). Unter krankhaften Bedingungen hängt die Tagesdosis auch noch von anderen Ursachen einer Steigerung des Gesamtumsatzes im Korper ab. Fieber, maligne Tumoren, Morbus Basedow steigern den Bedarf bis nahezu auf das Doppelte. Unter Verwendung der Brenztraubensaureausscheidung im Urin, des Sattigungstests und der Brenztraubensaurekurve nach Belastung mit Glucose haben verschiedene Autoren den täglichen Aneurinbedarf errechnet. Nach WILLIAMS und SPIES (202) (im Anschluß an COWGILL (203)) ist die Vitaminzufuhr ausreichend, wenn Q in der folgenden Formel großer als 0,3 ist.

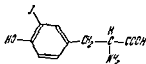
$$Q = \frac{\text{Aneurinaufnahme pro Tag in } \gamma}{\text{Tageskonsum an Nichtfettcalorien}}$$

Hinsichtlich der Erhaltungsdosis wird man sich nach allgemeinen physiologischen Kriterien richten, im Kindheits- und Wachstumsalter nach dem optimalen Wachstum, im Erwachsenenalter nach der optimalen Gesundheit. Der Aneurinbedarf eines ein bis drei Jahre alten Kindes liegt bei 0,4 mg Aneurin pro Tag, der eines schwer arbeitenden Mannes bei 1,8 mg (Tab. 39) (372).

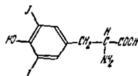
Physiologie und Klinik der Pantothensaurefermente

Physiologie der Pantothensäure und ihrer Fermente

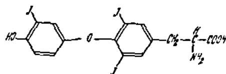
Die *Pantothensaurefermente* wurden 1945 von LIPMANN (204) entdeckt, der fand, daß die enzymatische Acetylierung von Sulfanilamid durch Schweineleberpräparationen eine aktivierende Komponente benotigt. LIPMANN nannte den dialysierbaren hitzestabilen Cofaktor das *Coferment der Acetylierung*, abgekurzt *CoA*. Etwa zur gleichen Zeit beobachteten NACHMANSOHN und BERMAN (205), FELDBERG und MANN (206) sowie LIPTON und BARRON (207), daß zur Acetylierung von Cholin zur Bildung des physiologisch wichtigen Acetylcholins ebenfalls ein Aktivator notwendig ist. LIPMANN und KAPLAN (208) zeigten dann, daß das CoA mit dem Aktivator der Cholinacetylase identisch und außerdem bei einer großen Anzahl von Acetylierungen weiterer Substrate ebenfalls als Coferment wirksam ist. 1947 entdeckte der Lipmannsche Arbeitskreis (209), daß CoA ein Derivat der Pantothensaure ist. Das Apoferment der Acetylierung ist ein Eiweißkorper. 1951 fanden LYNEN, REICHERT und RUEFF (210), daß das CoA enzymatisch zum *Acetyl-CoA* acetyliert werden kann und in dieser Form mit der sog. „*aktivierten Essigsaure*", deren Vorhandensein seit langem postuliert worden war, identisch ist. Acetyl-CoA kann seinen Acetylrest enzymatisch auf Acetylacceptoren wie Cholin, Sulfanilamid und andere ubertragen. CoA stellt also einen Cofermenttyp dar, der die Fahigkeit hat, die Acetylgruppe zu binden und zu ubertragen; es ist ein gruppenubertragendes Coferment. Schließlich zeigte sich, daß der Wirkungsbereich des Coferments A nicht nur Acetylgruppen, sondern allgemein Acylreste umfaßt. So werden z. B. Fettsäuren und ihre Intermediate der β-Oxydation nicht als freie Säuren, sondern als CoA-Derivate auf- und abgebaut.



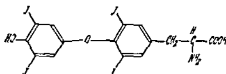
Monojodtyrosin



Dijodtyrosin
(Jodgorgosäure)



Trijodthyronin



Tetrajodthyronin
(Thyroxin)

rungsprodukte des Dijodtyrosins, 3,5-Dijodphenylbrenztraubensäure und 3,5-Dijodphenylmilchsäure bekannt geworden, die wahrscheinlich Abbauprodukte sind (7).

Die Kondensation zweier Moleküle Tyrosin führt formal zur Bildung des Thyronins, von dem sich die beiden Schilddrüsenhormone ableiten, 3′,3,5-*Trijodthyronin* und 3′,5′,3,5-Tetrajodthyronin (Thyroxin). *Thyroxin* ist chemisch durch Unlöslichkeit in Säuren und Löslichkeit in Alkali ausgezeichnet. Im Gegensatz zu Dijodtyrosin kann Thyroxin durch wassergesättigtes Butanol aus alkalischen Lösungen extrahiert werden. Aus biologischen Medien (Plasma, alkalisches Eiweißhydrolysat) wird die Verbindung entweder als säureunlösliche Fraktion („säureunlösliches Jod") oder als Butanolextrakt isoliert. Zur quantitativen Bestimmung verascht man die Fraktion und bestimmt das freiwerdende Jod colorimetrisch (S. 177). Trijodthyronin ähnelt in seinen chemischen Eigenschaften weitgehend dem Thyroxin. Beide Verbindungen können voneinander oder von anderen jodhaltigen Aminosäuren papierchromatographisch getrennt werden (ROCHE und MICHEL (235)).

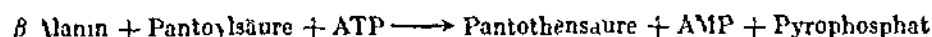
Trijodthyronin und Thyroxin sind in der Schilddrüse in freier Form sowie in peptidgebundener Form nachzuweisen. Die gebundene Form des Thyroxins findet sich als Teil des Thyreoglobulins (zu 0,21%) und bindet etwa 10% des gesamten Jodes des Eiweißkörpers. Über den Anteil des Trijodthyronins siehe Tabelle 44. Über die Konzentration der freien Hormone in der Schilddrüse liegen keine Daten vor.

[illegible]

Verbindung	% des Gesamtjodgehaltes
Thyroxin	35
Trijodthyronin	8
Dijodtyrosin	25
Monojodtyrosin	17

Durch die Arbeiten von TAUROG, TONG und CHAIKOFF (237), LAIDLAW (238) sowie GROSS und PITT RIVERS (239) weiß man, daß Thyroxin und Trijodthyronin das organisch gebundene Jod des Plasmas enthalten. Thyroxin befindet sich im Serum in locker gebundener Form, aus der es durch Butanolextraktion, jedoch nicht durch

Die *Pantothensäure* verdankt ihren Namen ihrem ubiquitären Vorkommen. Sie ist für viele Microorganismen ein wichtiger Wuchsstoff und für höhere Organismen ein Vitamin. Chemisch ist sie ein Dipeptid aus β-Alanin und einer substituierten Buttersäure. Sie wird in den Blättern grüner Pflanzen und in vielen Microorganismen aus β-Alanin und Pantoylsäure synthetisiert (WILLIAMS (219)). Die Synthese, die als Peptidsynthese formal große Bedeutung hat, erfordert, wie MAAS und NOVELLI (213) zeigen konnten, ATP.



β-Alanin + Pantoylsäure + ATP ⟶ Pantothensäure + AMP + Pyrophosphat

β-Alanin entsteht wahrscheinlich durch Decarboxylierung von Asparaginsäure, die Herkunft der Pantoylsäure ist unbekannt. Die Pantothensäure wird im tierischen Körper bei Anwesenheit von ATP mit Cysteamin (Thioäthanolamin) zu Pantethein umgesetzt. Die endgültige Synthese von CoA aus Pantethein und der Adenylsäurekomponente ist nicht vollkommen geklärt (NOVELLI (214)). Sie erfolgt in mehreren Stufen und erfordert jeweils die Anwesenheit von ATP. Der Abbau des Coenzyms erfolgt in gleicher Weise wie der Abbau der Pyridin- und Flavinfermente, durch Spaltung mittels einer Nucleotidpyrophosphatase zu Adenylsäure und Pantethein-4-phosphat.

Tabelle 40. *Pantothensäuregehalt* von Organen der Ratte (mg% Frischgewicht) bei normaler und Pantothensäuremangelkost nach (8)

	Normal	Pantothensäuremangel
Leber	11,8—17,7	6,3—6,9
Niere	10,2—16,0	7,1—9,0
Herz	4,8— 5,0	2,4—3,4
Skelettmuskel	3,3— 4,8	1,9—3,2
Gehirn	5,7	4,2

Über die *Verteilung* der Pantothensäure im tierischen Organismus liegen wenig quantitative Angaben vor (Tab. 40). Das Vitamin wird vorwiegend in gebundener Form vom Organismus aufgenommen. Im Darm wird es aus seiner gebundenen Form durch hydrolytische Fermente teilweise freigesetzt und schließlich in phosphorylierter oder noch gebundener Form von der Darmwand resorbiert. Im Plasma findet man gewöhnlich fast keine freie Pantothensäure. Bei normaler Zufuhr werden täglich etwa 3 mg Pantothensäure durch die Niere ausgeschieden. Die Pantothensäureclearance beträgt 300 000 cm³/min (215). Das freie Vitamin wird in allen Körperzellen in CoA umgesetzt, die gesamte celluläre Pantothensäure liegt als CoA vor. Im circulierenden Plasma findet man kein CoA, in Erythrocyten 210—2[illegible]0 γ% (KAPLAN und LIPMANN (216)). Der menschliche Bedarf an Pantothensäure wird wahrscheinlich vollkommen durch die Tätigkeit der Darmbacterien (vor allem E. coli), die die Pantothensäure synthetisieren, gedeckt.

Die Wirkungsgruppe des CoA ist die freie SH-Gruppe des Pantetheins. Nach den Arbeiten von LYNEN und Mitarbeiter (16) werden Acylgruppen, z. B. die Carboxylgruppe der Essigsäure oder anderer Carbonsäuren im Stoffwechsel enzymatisch durch die SH-Gruppe nach der Art eines Acylmercaptans gebunden, z. B.

Die *Biosynthese* des Trijodthyronins und Thyroxins findet im vorgebildeten Thyreoglobulin statt (245), sie setzt die Bildung des Globulins voraus Protein und Hormonsynthese sind als nacheinander ablaufende, getrennte Vorgange zu betrachten Auf und Abbau des Globulins folgen den allgemeinen Gesetzen des Stoffwechsels des Korpereiweißes An den Tyrosinbausteinen des vom Drusenepithel gebildeten spezifischen Globulins vollzieht sich die Synthese des Hormons durch stufenweise Jodierung und anschließende Kondensierung zweier Molekule Dijodtyrosin zu Thyroxin bzw dessen Umwandlung in Trijodthyronin Voraussetzung fur die Jodierung ist die Bereitstellung von reaktionsfahigem anorganischem Jod

Die *Aufnahme* von *anorganischem* Jod aus der Blutbahn wird durch einen fur das Schilddrusengewebe spezifischen Jodkonzentrierungsmechanismus erreicht Andere Organe des Entoderms (Magen und die Organe der Kiemenbogen, Speicheldruse) besitzen diesen Mechanismus ebenfalls in geringem Grade Radioaktives Jod (^{131}J) mutterlichem Blut appliziert kann in der Schilddruse der Frucht ab der 12 Foetalwoche nachgewiesen werden Von der 16 Woche an entwickelt die Schilddruse des Foetus die typische histologische Schilddrusenstruktur

Die außerordentliche Jodgier der Schilddruse kommt in ihrem hohen Anteil am Gesamtjodgehalt des Korpers zum Ausdruck Sie enthält 12—15% (etwa 40 mg Jod pro 100 g Frischgewicht) des Gesamtjodgehaltes des Organismus, obwohl sie nur 0 03% des Gesamtkorpergewichtes einnimmt Dementsprechend wird das Jodid in den Schilddrusenzellen 100—300mal starker konzentriert als in allen anderen Korperzellen (Dabei nimmt das Jodid nur 2% des Gesamtjodgehaltes der Druse ein)

Der Mechanismus der Aufnahme und Fixierung von Jodid ist unbekannt Nimmt der Differenzierungsgrad des Drusengewebes wie im Falle von Schilddrusentumoren ab, so geht gleichzeitig die Fahigkeit Jodid aufzunehmen verloren

Das Ausmaß der Jodfixierung wird durch die Kapazität des Schilddrusengewebes durch die Plasma Jodidkonzentration (S 173) und durch die Wirkung des thyreotropen Hormones des Hypophysenvorderlappens beeinflußt Schließlich kennt man zwei Gruppen von Pharmaca, die in den Mechanismus der Jodaufnahme und fixierung eingreifen (Thyreostatica) Die eine Gruppe sind die Thiocyanat , Perchlorat , Chlorat , Perjodat und Jodationen Sie haben die Fahigkeit, die Konzentrierung des Jodids durch die Druse zu verhindern und das bereits konzentrierte Jodid aus ihr zu verdrangen, so daß es ausgeschieden wird (Man spricht von einer „Entladung der Schilddruse“ von anorganischem Jod durch diese Anionen) Der Wirkungsmechanismus *der durch eine einfache kompetitive Verdrangung nicht zu erklaren ist* ist unbekannt Die zweite Gruppe der Thyreostatica die sog Thioamidoverbindungen verhindern die Fixierung des Jodids ohne die Jodkonzentration zu beeinflussen

Der Vorgang der Fixierung wird durch die Oxydation des aufgenommenen Jodids zum elementaren Jod eingeleitet (Abb 45) Das oxydierende Ferment ist wahrscheinlich eine Hydroperoxydase STANBURY und HEDGE (246) fanden, daß sporadische Kretins Jod als Jodid durch ihre Schilddruse konzentrieren konnen jedoch nicht in der Lage sind, Jodid in Jod umzuwandeln Offenbar ist bei dieser Art von Schilddrusen das oxydierende Ferment fehlerhaft oder uberhaupt nicht ausgebildet Das elementare Jod lagert sich wahrscheinlich direkt ohne ein besonderes Enzym an bestimmte strukturell bevorzugte Tyrosinreste des Thyreoglobulins an Es entstehen stufenweise Monojodtyrosin und Dijodtyrosin 15 min nach der Injektion von Radiojodid sind bei der Ratte fast 95% mit dem Protein der Druse verbunden, davon befinden sich 82 7% in der Dijodfraktion und 12 5% im Thyroxin Nach 50 Stunden verteilt sich die Aktivitat

Tabelle 41. *Reaktionen des Coenzyms A* (nach (217))

System	nachgewiesen in
Donor-Systeme	
A. Acetyl-CoA-bildende Systeme	
Acetat + ATP + CoA ⇌ Acetyl-CoA + AMP + PP	Taubenleber
Brenztraubensäureoxydation	
Brenztraubensäure + CoA + DPN → Acetyl-CoA + CO_2 + + $DPNH_2$ (erfordert außerdem Aneurin und α-Liponsäure)	Herz und Muskel
Brenztraubensäuredismutation	
2 Brenztraubensäure + CoA ⇌ Acetyl-CoA + CO_2 + Milchsäure	Herz und Muskel
Acetoacetatspaltung	Taubenleber, Schweineherz, Schafsleber
Umkehrung der Citratbildung	Taubenleber
B. Andere Acyl-CoA-bildende Systeme	
α-Ketoglutarsäureoxydation (erfordert außerdem Aneurin und α-Liponsäure)	Herzmuskel
α-Ketoglutarat + DPN + CoA ⇌ Succinyl-CoA + CO_2 + + $DPNH_2$	Herzmuskel
Transacylase (Acyl-CoA-Transferase)	Herzmuskel, Niere
Benzoylübertragung (Hippursäurebildung)	Rattenleber
Stearylübertragung (Fettbildung)	Rattenleber
Acceptor-Systeme	
A. Acetokinasen	
Arylaminacetokinasen	Taubenleber
Cholinacetylase	Rattenhirn
Histaminacetylierung	Taubenleber
Glucosaminacetylierung	Taubenleber
B. Kondensierungen	
Acetoacetatbildung	Taubenleber, Herz, Hefe
Citronensäurebildung	Taubenleber, Herz, Hefe
Brenztraubensäurebildung	
Komplexe Reaktionen	
Fettsäurensynthese und -oxydation	Herz, Leber
Steroid- und Fettsynthesen	Hefe, Leberschnitte
Häminsynthese	Erythrocyten
Isoprensynthese (?)	Bacterien

Tabelle 42. *Physiologische Funktionen der Endprodukte des Acetyl-CoA-Stoffwechsels*

Endprodukt	Funktion
Cholesterin	Muttersubstanz der Sterine und Steroide
Steroide	NNR-Hormone, Sexualhormone
Fett	Energiespeicher
Phosphatidsäuren	[illegible]
Hämine	
Acetylcholin	
Aminosäuren	
Acetylsulfonamid	Entgiftung
Hippursäure	Entgiftung
Citronensäure	Endoxydation

Die *Biosynthese* des Trijodthyronins und Thyroxins findet im vorgebildeten Thyreoglobulin statt (245), sie setzt die Bildung des Globulins voraus Protein- und Hormonsynthese sind als nacheinander ablaufende, getrennte Vorgänge zu betrachten Auf und Abbau des Globulins folgen den allgemeinen Gesetzen des Stoffwechsels des Körpereiweißes An den Tyrosinbausteinen des vom Drüsenepithel gebildeten spezifischen Globulins vollzieht sich die Synthese des Hormons durch stufenweise Jodierung und anschließende Kondensierung zweier Moleküle Dijodtyrosin zu Thyroxin bzw dessen Umwandlung in Trijodthyronin Voraussetzung für die Jodierung ist die Bereitstellung von reaktionsfähigem anorganischem Jod

Die *Aufnahme* von *anorganischem* Jod aus der Blutbahn wird durch einen für das Schilddrüsengewebe spezifischen Jodkonzentrierungsmechanismus erreicht Andere Organe des Entoderms (Magen und die Organe der Kiemenbogen, Speicheldrüse) besitzen diesen Mechanismus ebenfalls in geringem Grade Radioaktives Jod (^{131}J), mütterlichem Blut appliziert, kann in der Schilddrüse der Frucht ab der 12 Foetalwoche nachgewiesen werden Von der 16 Woche an entwickelt die Schilddrüse des Foetus die typische histologische Schilddrüsenstruktur

Die außerordentliche Jodgier der Schilddrüse kommt in ihrem hohen Anteil am Gesamtjodgehalt des Körpers zum Ausdruck Sie enthält 12—15% (etwa 40 mg Jod pro 100 g Frischgewicht) des Gesamtjodgehaltes des Organismus, obwohl sie nur 0,03% des Gesamtkörpergewichtes einnimmt Dementsprechend wird das Jodid in den Schilddrüsenzellen 100—300mal stärker konzentriert als in allen anderen Körperzellen (Dabei nimmt das Jodid nur 2% des Gesamtjodgehaltes der Drüse ein)

Der Mechanismus der Aufnahme und Fixierung von Jodid ist unbekannt Nimmt der Differenzierungsgrad des Drüsengewebes, wie im Falle von Schilddrüsentumoren ab, so geht gleichzeitig die Fähigkeit, Jodid aufzunehmen verloren

Das Ausmaß der Jodfixierung wird durch die Kapazität des Schilddrüsengewebes durch die Plasma Jodidkonzentration (S 173) und durch die Wirkung des thyreotropen Hormones des Hypophysenvorderlappens beeinflußt Schließlich kennt man zwei Gruppen von Pharmaca, die in den Mechanismus der Jodaufnahme und fixierung eingreifen (Thyreostatica) Die eine Gruppe sind die Thiocyanat , Perchlorat , Chlorat , Perjodat und Jodationen Sie haben die Fähigkeit, die Konzentrierung des Jodids durch die Drüse zu verhindern und das bereits konzentrierte Jodid aus ihr zu verdrängen, so daß es ausgeschieden wird (Man spricht von einer „Entladung der Schilddrüse" von anorganischem Jod durch diese Anionen) Der Wirkungsmechanismus, der durch eine einfache kompetitive *Verdrängung nicht zu erklären* ist, ist unbekannt Die zweite Gruppe der Thyreostatica, die sog Thioamidoverbindungen verhindern die Fixierung des Jodids ohne die Jodkonzentration zu beeinflussen

Der Vorgang der Fixierung wird durch die Oxydation des aufgenommenen Jodids zum elementaren Jod eingeleitet (Abb 45) Das oxydierende Ferment ist wahrscheinlich eine Hydroperoxydase STANBURY und HEDGE (246) fanden, daß sporadische *Kretins* Jod als Jodid durch ihre Schilddrüse konzentrieren konnen, jedoch nicht in der Lage sind, Jodid in Jod umzuwandeln Offenbar ist bei dieser Art von *Schilddrüsen* das oxydierende Ferment fehlerhaft oder überhaupt nicht ausgebildet Das elementare Jod lagert sich wahrscheinlich direkt ohne ein besonderes Enzym an bestimmte strukturell bevorzugte Tyrosinreste des Thyreoglobulins an Es entstehen *stufenweise* [illegible]

schieden Bei der Ratte zeigt sich äußerlich eine Dermatitis eine Entzündung um Mund und Nase bei dunkelhaarigen Ratten ein Ergrauen des Felles Von den inneren Organen werden Herz Niere und Nebenniere anatomisch besonders geschädigt Parallel mit dem Fortschreiten der klinischen Symptome findet man bei Ratten und Geflügel ein Absinken der Konzentration an gebundener Pantothensäure (in CoA gebundene Pantothensäure) in den Organen besonders in der Nebennierenrinde der Leber und dem Herzen In gleicher Weise sinken die Aktivitäten der CoA abhängigen fermentativen Funktionen ab So beobachtet man in Leberschnitten von Pantothensäuremangelratten eine starke Reduktion des Brenztraubensäureabbaues sowie des Einbaues der Essigsäure in Fett und Cholesterin Die Oxydation von Capronsäure und Buttersäure durch Leberhomogenat ist gehemmt

Die CoA Funktion kann auch am Gesamtorganismus durch Belastungsversuche studiert werden Acetyl CoA reagiert mit Sulfanilamid oder p Aminobenzoesäure unter Bildung der entsprechenden acetylierten Verbindung Benzoesäure wird unter Vermittlung von ATP in Benzoyl CoA umgewandelt und reagiert mit Glycin unter Bildung von Hippursäure

Acetyl CoA + Sulfanilamid ——→ Acetylsulfanilamid + CoA
Acetyl CoA + p Aminobenzoesäure ——→ Acetylaminobenzoesäure + CoA
Benzoyl CoA + Glycin ——→ Hippursäure + CoA

Alle diese Reaktionen benötigen CoA ihr Umsatz hängt vom CoA Gehalt der Zellen ab Bei Pantothensäuremangel ist der CoA Gehalt der Zellen und damit auch der Umsatz aller von CoA abhängigen Reaktionen herabgesetzt Verfüttert man an gesunde Tiere Benzoesäure p Aminobenzoesäure oder Sulfanilamid so wird ein großer Prozentsatz der Verbindungen in Hippursäure bzw in die acetylierte Form des Sulfanilamid und der p Aminobenzoesäure übergeführt und in dieser Form durch die Niere ausgeschieden Bei Pantothensäuremangeltieren ist die Ausscheidung der Reaktionsprodukte herabgesetzt (220) Die Pantothensäuremangelratte scheidet nach Injektion von 2 5 mg p Aminobenzoesäure 37% der Dosis in der acetylierten Form (normalerweise 70%) aus Die gleichen Verhältnisse findet man nach Zufuhr der bei den anderen Verbindungen Die Größe der Ausscheidung des Reaktionsproduktes im Vergleich zur verabreichten Dosis kann daher als ein indirektes Maß der CoA Konzentration der Gewebe und damit der Pantothensäuresättigung des Organismus angesehen werden

Beim Menschen beobachtet man besonders in Indien (221 222 223) das sog *burning feet syndrome* Bei Patienten mit dieser Erkrankung wurde beobachtet daß die Fähigkeit zur Acetylierung der p Aminobenzoesäure von normal 91% auf 78% herabgesetzt ist (224) nach Gaben von Pantothensäure steigt die Ausscheidung der acetylierten p Aminobenzoesäure auf 88% an zugleich bessern sich die Beschwerden Daher erscheint es gerechtfertigt das Syndrom einem Pantothensäuremangel zuzuschreiben

Von besonderem Interesse für die Pathogenese der Pantothensäuremangelerscheinungen sind die Veränderungen der Nebennierenrinde Da Acetyl CoA der Baustein der Steroide ist hat ein Mangel an CoA zur Folge daß die Steroidhormone nicht mehr ausreichend synthetisiert werden Man findet bei der Ratte neben erheblichen anatomischen Schädigungen einen herabgesetzten Cholesterin und Corticoidgehalt histochemisch ist ein Verschwinden der Ketosteroidreaktionen zu beobachten (225) Be

aus (245). Sicher entsteht jedoch Trijodthyronin gleichzeitig und ebenso schnell wie Thyroxin.

Jodthyreoglobulin wird in den Drüsenfollikeln durch ein proteolytisches Fermentsystem in niedere Peptide und Aminosäuren gespalten. Die proteolytische Aktivität steht unter dem fördernden Einfluß von thyreotropem Hormon und wird durch Jodid gehemmt. Infolge der Proteolyse treten Dijodtyrosin und Thyroxin (zu je 0,5% vom Gesamtjodgehalt bei der Ratte) sowie Monojodtyrosin und Trijodthyronin in der Schilddrüse als freie Aminosäuren auf (251). Das freie Dijodtyrosin und Monojodtyrosin werden durch dejodierende Fermente zu Tyrosin und freiem Jodid abgebaut und stehen in dieser Form erneut der Hormonsynthese zur Verfügung. Beide Substanzen sind daher im Serum nicht nachzuweisen. Freies Thyroxin sowie Trijodthyronin dagegen diffundieren entsprechend dem Konzentrationsgefälle (für Thyroxin 100 : 1) durch die Drüsenzellen in das Blut.

Der Hauptort der Hormonsynthese ist die Schilddrüse. Wir wissen durch die Arbeiten von MORTON (252), daß Thyroxin auch außerhalb der Schilddrüse in beschränktem Umfang gebildet werden kann. Wie weit das auch Trijodthyronin betrifft, ist noch unbekannt. Die Synthese im Gewebe geht prinzipiell den gleichen Weg wie in der Schilddrüse. Der Thyroxinbedarf eines Myxödempatienten kann jedoch nicht durch extrathyreoidale Synthese gedeckt werden. BANSI (1) nimmt an, daß eine erhöhte extrathyreoidale Synthese in den Fällen von Hyperthyreose in Betracht gezogen werden muß, in denen der Erfolg einer Thyreoidektomie ausbleibt.

Neben dem Abbau von Dijodtyrosin und Monojodtyrosin durch Dejodierung in der Schilddrüse ist ein Abbau beider Verbindungen durch Serum sowie durch Leber- und Nierengewebe bekannt. In den beiden Organen werden Monojodtyrosin und Dijodtyrosin in geringem Maße dejodiert. Dijodtyrosin wird außerdem durch Transaminierung in 3,5-Dijod-p-oxyphenylbrenztraubensäure bzw. -milchsäure umgesetzt, über deren weiteres Schicksal nichts bekannt ist (251). Das bei Dejodierung freigewordene Tyrosin sowie das anorganische Jod schließen sich dem allgemeinen Jod- und Aminosäurenkreislauf an. Thyroxin und in geringerem Umfange Trijodthyronin werden als Glucuronsäurekonjugate durch die Gallenblase ausgeschieden (253, 254). Bei der Paarung von Glucuronsäure und Thyroxin dient Uridindiphosphatglucuronsäure als Glucuronsäuredonator (255).

De… Mengen auch
durc…
pro…
mangel oder -überschuß führen zu den bekannten Störungen der Schilddrüse…
tion. Das *Jod der Nahrung* liegt hauptsächlich in *anorganischer Form* als Jodid vor und wird in dieser Form schnell und nahezu vollständig im Darm resorbiert. Nur wenig Jodid erscheint im Stuhl. Der Grad der Resorption durch die Darmschleimhaut, die normal etwa 5% einer Dosis pro Minute aufnimmt (LEBLOND (257)), variiert direkt proportional mit der Höhe der Schilddrüsenaktivität (langsame Resorption bei Myxödem).

Die Schilddrüse nimmt das anorganische Jod auf und baut es in das Schilddrüsenhormon ein, das in die Blutbahn sezerniert wird. Die Größe der *täglich* von der Schilddrüse sezernierten Hormonmenge beträgt etwa 110 γ Thyroxin (= 70 γ Thyroxinjod (256)). Daten für Trijodthyronin liegen nicht vor. Da man mit ca. 80 γ Trijodthyronin die Substitution bei komplettem *Myxödem erreichen* kann (GROSS, PITT-RIVERS, TROTTER (258)), wird der Wert etwa in der gleichen Größenordnung

Zwischenstoffwechsel und Schilddrüse

Im Jahre 1821 wurde das *Jod* kurz nach seiner Entdeckung durch GAY LUSSAC von dem schweizerischen Arzt COINDET (228) in die Therapie der Kropfkrankheiten eingeführt. COINDET hatte gefunden, daß das wirksame Prinzip der seit Jahrhunderten bei der Kropfbehandlung benutzten Algen freies Jod ist. Um die Mitte des 19. Jahrhunderts fand man, daß ein experimentelles Myxödem durch Exstirpation der Schilddrüse erzeugt, durch Zufuhr eines Schilddrüsenextraktes wieder behoben werden kann. Die [illegible]

Funktion der Drüse mit dem Jodgehalt im Zusammenhang stünde. 1901 isolierte OSWALD (230) einen jodhaltigen Eiweißkörper, das Thyreoglobin aus der Drüse. 1916 stellte KENDALL (231) eine jodhaltige Aminosäure, das Thyroxin, aus einem Drüsenextrakt dar. 1926 gelang HARINGTON (232) die Konstitutionsaufklärung und Synthese des Thyroxins. 1953 fanden GROSS und PITT RIVERS (233) das Trijodthyronin.

Durch Zufuhr von Thyreoglobulin, Thyroxin oder Trijodthyronin kann die Funktion der Schilddrüse in einem schilddrüsenlosen Organismus ersetzt werden. Die wirksamen Bestandteile des Thyreoglobulins sind die beiden peptidisch gebundenen Aminosäuren Thyroxin und Trijodthyronin, die im Organismus hydrolytisch in Freiheit gesetzt werden. Thyreoglobulin ist nur der Träger einer mobilisierbaren Wirkungsgruppe, kein Hormon. *Die eigentlichen Hormone der Schilddrüse sind das freie Trijodthyronin und das Thyroxin.* Die Schilddrüse ist der Ort, an dem sie synthetisiert und in den Organismus sezerniert werden.

Physiologie des Jodkreislaufes

Im tierischen Organismus findet man neben anorganischem Jod in der Form von Jodid und elementarem Jod (in Spuren) eine Reihe von niedermolekularen organischen jodhaltigen Verbindungen sowie einen jodhaltigen Eiweißkörper, das Thyreoglobulin.

Bei den niedermolekularen jodhaltigen Verbindungen handelt es sich um Intermediate der Synthese und des Abbaues der Schilddrüsenhormone. Chemisch sind sie bis auf das Monojodhistidin Derivate oder Transaminierungsprodukte des L-Tyrosins, die teils als freie, teils als eiweißgebundene Aminosäurenderivate vorliegen.

Das einfachste L-Tyrosinderivat, das 3-Monojodtyrosin, kommt ausschließlich in der Schilddrüse, in Spuren in freiem Zustand, zum größten Teil in gebundener Form als Baustein des Thyreoglobulins vor. Monojodtyrosin (etwa 0,1—0,2% des Gesamtglobulins) enthält 10—15% des Gesamtjods der Schilddrüse (Ratte) und ist ein Zwischenprodukt bei der Synthese des Schilddrüsenhormones. 3,5-Dijodtyrosin, von seinem Entdecker DRECHSEL (234) 1895 nach seiner Herkunft aus Gorgonia verrucosa Pallas als Jodgorgosäure bezeichnet, findet sich fast nur in gebundener Form im Thyreoglobulin zu etwa 0,[illegible]% und enthält 30% des Gesamtjods des Thyreoglobulins. Es stellt, wie das Monojodtyrosin, ein Zwischenprodukt bei der Synthese des Schilddrüsenhormones dar. Die Jodgorgosäure spielt in der Therapie der Schilddrüsenüberfunktion eine Rolle. Sie wird durch tierisches Gewebe dejodiert, worauf das freie Jodid wirksam wird. In der letzten Zeit sind zwei jodhaltige Transaminie

WOLFF und CHAIKOFF (260) haben dies als „homöostatische Selbstregulation der Hormonsynthese" bezeichnet. Mit physiologischen Joddosen wird dieser Sättigungsgrad kaum erreicht, lediglich durch wiederholte Gaben mittlerer Dosen geht die Aufnahmekapazität der Schilddrüse so weit zurück, daß eine partielle Hemmung eintritt. Der Einfluß des Blutjodidspiegels auf die Jodidfixierung geht aus Tabelle 46 hervor.

Der erhöhte Blutjodidspiegel nach pharmakologischen Dosen wird durch die Tätigkeit der Excretionsorgane ausgeglichen. Der Umfang der Excretion ist der Größe der gegebenen Dosis proportional. Die Ausscheidung zeigt exponentiellen Verlauf.

Die *Jodidclearance* durch die Niere bleibt im Bereiche einer Plasmajodidkonzentration von 10 mg% bis 0,02γ% (normal etwa 1γ%) bei normaler Nierenfunktion fast konstant (261). Sie beträgt im Durchschnitt etwa 34 cm³ Plasma/min mit individuellen Schwankungen von 11—55 cm³ Plasma/min. Der Wert beträgt etwa ein Viertel der Glomerulusfiltrationsrate und man kann daher nach RIGGS (256) annehmen, daß etwa drei Viertel des Jodids im Primärharn durch den Tubulusapparat rückresorbiert werden. Auch bei niedrigen Plasmajodidkonzentrationen kann die Niere kein Jodid retinieren. Die Tatsache *macht sich unter Jodmangelbedingungen ungünstig bemerkbar*, durch die große Jodgier der Schilddrüse wird sie physiologisch ausgeglichen. Da die Ausscheidungsfunktion der Niere von Störungen des Jodstoffwechsels nicht beeinflußt wird, hängt die ausgeschiedene Menge vom Aktivitätsgrad der Schilddrüse ab. Je mehr Jodid (als ¹³¹J) in der Schilddrüse zurückbleibt, desto weniger erscheint im Urin. Die Beziehungen zwischen der Größe der Jodidaufnahme in der Schilddrüse *und der Ausscheidung im Harn werden in verschiedenen Formen für die klinische* Diagnostik verwertet.

Die Größe der Ausscheidung von Jodid durch die Lunge steht in direkter Beziehung zum Jodidspiegel im Blut. Sie kann nach Gabe von Radiojodid durch Messung der als ¹³¹J ausgeatmeten Radioaktivität bestimmt und als Grundlage einer Funktionsprobe der Schilddrüse verwendet werden (257). Der Magen nimmt pharmakologische Dosen Radiojodid entsprechend seiner Aktivität auf. Nach Histamininjektion werden in den ersten 30 Minuten nach i. v. Jodapplikation bis zu 30% der Dosis in den Magen secerniert. Das Jodidion verhält sich also auch hier wie das Chloridion und tritt als Jodwasserstoffsäure im Magensaft auf. Dieses Jodid wird im Darm wieder resorbiert. Die Secretion und spätere Rückresorption wird als Darmkreislauf des Jodes mit einer gewissen Speicherungsfunktion angesehen. In diesen Kreislauf geht auch das mit der Galle ausgeschiedene Jodid ein (LEBLOND (257)).

Selbst wenn der Körper von hohen Jodiddosen überflutet wird, ist die wirkliche Aufnahme von Jodid durch die verschiedenen Organe gegenüber der Konzentrationsleistung der Schilddrüse praktisch zu vernachlässigen, der Blutjodspiegel ist nach 24 Stunden wieder ausgeglichen. Eine besondere Konzentrierung von Jodid in Hypophyse, Ovarien oder Nebennieren konnte mit der Radiojodmethode nicht nachgewiesen werden.

Die *Jodbilanz* (siehe das *Modell von* RIGGS *Abb. 50 (S. 192), Tab. 49*) wird durch das Nahrungsjod, den Jodverbrauch als Thyroxin (Hormonjod) im peripheren Stoffwechsel und durch die Jodausscheidung bestimmt. Schwankungen der Zufuhr an Nahrungsjod werden durch die Speicherung in der Schilddrüse weitgehend ausgeglichen zugunsten einer kontinuierlichen Synthese und Secretion des Hormons. Anatomisch kommt es zu Vergrößerung oder Verkleinerung der funktionierenden Oberfläche der Drüse je nach der Größe der täglichen Jodzufuhr (Jodmangelkropf usw.). Der Verbrauch an Hormon und damit die Synthese und Secretion in der Schilddrüse

Dialyse, freigemacht werden kann. Der Hormonträger ist ein Lipoproteid, das im elektrischen Feld bei pH 8,5 mit der Bande des α_1-Globulins (Inter-alpha-Zone (240)) wandert. Ein kleiner Teil des Gesamtthyroxins liegt auch in freier Form im Blute vor. Trijodthyronin ist im Plasma ebenfalls in der Inter-alpha-Zone nachzuweisen (241, 242). Trijodthyronin und Thyroxin ergeben, berechnet als organisches Jod, etwa 6—8 γ Jod/100 cm³ Plasma.

Über die Konzentration der beiden Verbindungen im Gewebe weiß man nichts. Aus dem organischen Jodgehalt der Gewebe kann man eine Hormonkonzentration von etwa 10^{-7}—10^{-8} mol/l errechnen (SALTER (243)).

Neben den jodhaltigen Tyrosinderivaten findet man in der Schilddrüse des Hundes [illegible]

Von den in der Natur vorkommenden jodhaltigen Eiweißkörpern ist für den menschlichen Stoffwechsel nur das *Thyreoglobulin* von Interesse (244). Es findet sich ausschließlich in den Kolloidfollikeln der Schilddrüse. Im Plasma ist es weder immunologisch noch chemisch nachzuweisen. ROCHE und seine Mitarbeiter (244) konnten aus Schweineschilddrüsen ein reines Thyreoglobulin isolieren, das sich bei Ultrazentrifugation und Elektrophorese als einheitlicher Stoff verhält. Bei der fraktionierten Fällung mit Neutralsalzen lassen sich drei Bestandteile heraustrennen, die als verschiedene Aggregationszustände der Verbindung aufgefaßt werden. Menschliches Thyreoglobulin verhält sich grundsätzlich gleich. Entsprechend seinen Löslichkeitseigenschaften gehört Thyreoglobulin zur Gruppe der Globuline mit einem Molekulargewicht von 650000. Seine chemisch wichtigste Eigenschaft ist die Fähigkeit, Jod in großen Mengen zu binden, und zwar durch Tyrosin, seine Derivate sowie durch Histidin (Tab. 45). Unter normalen Bedingungen ist die Konzentration der einzelnen Aminosäuren in der Schilddrüse relativ konstant. Der Gehalt an Tyrosin schwankt bei Schweinen, Ochsen, Hunden und anderen Tieren nur innerhalb geringer Grenzen. Bei kropfkranken Menschen wurden Veränderungen der Aminosäurenzusammensetzung gefunden, die besonders den Tyrosin- und Cysteingehalt betreffen. Das Thyreoglobulin eines menschlichen Kolloidkropfes ist reicher an Tyrosin als das Protein einer hyperplastischen Schilddrüse. Der Gehalt an anderen Aminosäuren dagegen ist konstant. Der Jodgehalt kann zwischen 0,87% und 0,18% schwanken. Bei verschiedenen Arten ist der Wert für das Verhältnis Thyroxinjod zu Totaljod (0,24—0,32) konstant und unabhängig vom Gesamtjodgehalt des Proteins.

Tabelle 45. *Jodhaltige Aminosäuren und ihre Ausgangssubstanz in Schweinethyreoglobulin (modifiziert nach* ROCHE *(244))*

Aminosäure	% des Proteins	% vom Gesamtjod des Proteins**
Tyrosin	3,12	—
Monojodtyrosin	0,1—0,2	10—15
Dijodtyrosin*	0,5	90—95%
Thyroxin*	0,21	
Trijodthyronin	?	?
Histidin	2,23	—
Monojodhistidin	—	1—3

* Gehalt schwankt von Tier zu Tier.
** Gesamtjodgehalt schwankt im Durchschnitt etwa 0,48%.

Nitrophenole (2,4 *Dinitrophenol*) den Sauerstoffverbrauch in gleicher Weise wie Thyroxin beeinflussen (265, 266). *Physiologisch* können sie jedoch das Hormon nicht ersetzen. Bei Behandlung des Myxodems mit Dinitrophenol erreicht man eine Normalisierung des Grundumsatzes sowie das Auftreten der Kreatinurie, jedoch keine Besserung der übrigen Symptome. Gleichfalls kann Dinitrophenol das Thyroxin in seiner Wirkung auf den wachsenden Organismus nicht ersetzen.

Schließlich ist es Woolley (267) und Maclagan (268) gelungen, *Strukturantagonisten* des Hormons herzustellen. Sie verdrängen durch strukturelle Analogie im Sinne einer kompetitiven Hemmung das Hormon vom Orte seiner Wirkung. Einer der stärksten Antagonisten ist der n-Butylester der 4-Oxy-3,5-dijodbenzoesäure.

Aus der chemischen Struktur des Hormons ergeben sich Anhaltspunkte für seine Wirkungsweise. Bereits Kendall (269) hat die Vermutung ausgesprochen, daß das Hormon in die Redoxvorgänge der Zelle eingreift. Niemann (270) hat darauf hingewiesen, daß die Grundstruktur des Hormons durch die Fähigkeit, in ein Chinoid überzugehen, gekennzeichnet ist. Man weiß jedoch nicht, wo das Hormon in die Redoxsysteme der Zelle eingreift. In isolierten Organen, in Gewebsschnitten, in Gewebshomogenaten und schließlich in der Mitochondrienfraktion der Zelle zeigte sich regelmäßig, daß nach Zufuhr von Schilddrüsenextrakt oder Schilddrüsenhormon der Sauerstoffverbrauch steigt und nach Thyreoidektomie bzw. Stillegung der Schilddrüse durch Thyreostatica der Sauerstoffverbrauch sinkt. Der menschliche Stoffwechsel unterliegt den gleichen Einflüssen. Eine Steigerung der Verbrennungsvorgänge zeigt sich neben vermehrtem Sauerstoffverbrauch in einem erhöhten Verbrauch an Substraten der biologischen Oxydation, die ihrerseits aus Kohlenhydraten, Fett oder Aminosäuren gebildet werden. Dem Kliniker ist der hohe Verbrauch der Nährstoffe bei hyperthyreotischen Zuständen seit langem bekannt. Er führt häufig zu Gewichtsverlust durch Verbrennung der Körpersubstanz. Das Symptom des *gesteigerten Sauerstoffverbrauchs bleibt aus*, wenn nicht *genügend Substrat* zur Verfügung steht. So ist es bei Vitamin B_1-Mangel nicht möglich, durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches zu erzeugen, da durch die mangelhafte Decarboxylierung der α-Ketocarbonsäuren nicht genug Substrate für die Verbrennung geliefert werden können (Williams und Kendall (271)).

Betrachtet man bei der Hyperthyreose die Umsatzgrößen der energieerfordernden Reaktionen, so vermißt man eine dem hohen Sauerstoffverbrauch entsprechende Steigerung. In der Bilanz ist die Energieausbeute der Zellatmung verschlechtert.

Erst in den letzten zehn Jahren sind die quantitativen Beziehungen zwischen dem Oxydationsumsatz und den energieliefernden Reaktionen, den oxydativen Phosphorylierungen, näher untersucht worden (S. 100). Man findet in der *Bilanz* dieser Reaktionen eine enge Beziehung zwischen dem Sauerstoffverbrauch und der Synthese energiereicher Phosphatbindungen, die besagt, daß normalerweise 60—70% der theoretisch zu erwartenden Menge an chemischer Energie in energiereiches Phosphat übergeführt werden. Versuche von Martius und Hess (43) haben gezeigt, daß das *Schilddrüsenhormon in vitro und in vivo einen Einfluß auf die oxydative Phosphorylierung hat*. Untersucht man unter den Bedingungen der experimentellen Hyperthyreose den Umsatz der oxydativen Phosphorylierung am isolierten Organ (Leber, Zwerchfellmuskulatur, Niere), so findet man, daß die Ausbeute an energiereichem Phosphat in Beziehung zum Sauerstoffverbrauch herabgesetzt ist (S. 108). Umgekehrte Verhältnisse liegen bei Hypothyreosen vor. Die verschiedenen Folgen, die sich aus dieser Beeinflussung der oxydativen Phosphorylierung ergeben, sind *bereits*

zu 71% auf Dijodtyrosin und zu 29% auf Thyroxin (235). In einem ähnlichen Versuch fanden CHAIKOFF und TAUROG (247), daß 10 min nach der Applikation die spezifische Aktivität des Monojodtyrosins am höchsten ist und nach 24 bis 48 Stunden unter die Werte des Dijodtyrosins fällt. Radioaktiv markiertes Thyroxin erscheint im Plasma erst, nach dem die Radioaktivität durch die Verbindungen in der Schilddrüse hindurch gewandert ist (GROSS und LEBLOND (248)).

Die Kondensation zweier Moleküle Dijodtyrosin führt unter Freisetzung eines Moleküls Alanin zu Thyroxin. Die Kondensation scheint unter der Mitwirkung einer Hydroperoxydase vor sich zu gehen. In vitro läßt sie sich mit Peroxydase und Wasserstoffsuperoxyd in guter Ausbeute durchführen. DE ROBERTIS und GRASSO (249) haben in der Schilddrüse eine Peroxydase nachweisen können. Schematisch wird die Synthese wie in Abbildung 45 formuliert.

In einem Modellversuch konnte auch der letzte Schritt der Synthese des Thyroxins, die Kondensation von Dijodtyrosin als N-Acetyldijodtyrosylglutaminsäure zum entsprechenden Thyroxinderivat in vitro bei 37° und physiologischen Bedingungen durchgeführt werden (250). Die Reaktion wird durch elementares Jod beschleunigt. In Anwesenheit von elementarem Jod vollzieht sich die gesamte Thyroxinsynthese auch ohne Zellelemente in vitro von selbst. Die Injektion von elementarem Jod entfaltet bei thyreoidektomierten Tieren bereits eine thyroxinähnliche Wirkung. Trotz dieser Befunde unterscheidet sich die physiologische Synthese wesentlich vom Reagensglasversuch durch ihre viel größere Geschwindigkeit und durch die Tatsache, daß bei hypophysektomierten Tieren die Synthese auf der Dijodtyrosinstufe verweilt. Das thyreotrope Hormon beschleunigt also den Ablauf der Synthese.

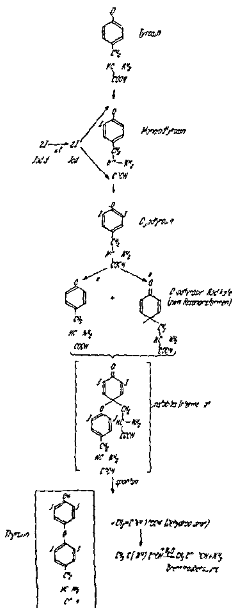


Abb. 45. *Thyroxinsynthese*

Während sich die Synthese des Thyroxins durch Kondensation von zwei Molen Dijodtyrosin erklären läßt und in ihrer Bilanz, wenn auch nicht im Mechanismus, in vitro und in vivo durch verschiedene Experimente erforscht werden konnte, steht die Aufklärung der Biosynthese von Trijodthyronin noch

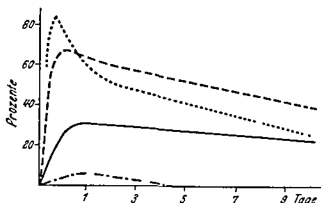


Abb 46 *Radiojodidaufnahme der Schilddrüse in Prozenten der zugeführten Dosis bei verschiedenen Funktionszuständen nach einmaliger Gabe von Radiojodid* (W Horst und G A Harnack (259)) ...... Schwerste Überfunktion, — — — — mittlere Überfunktion ———— normale Funktion — · — · — eindeutige Unterfunktion

die zum Austritt unphysiologischer Mengen von Schilddrüsenhormon, unter Umständen auch von Schilddrüseneiweiß, ins Plasma führt) Daher verwendet man in der Praxis trägerfreie Tracer-Dosen des ^{131}J, die bei einer Konzentration von 0,01 γ Jodid pro 100 mC frei von natürlichem Jod sind, es werden 30—60μC ^{131}J appliziert

Die *Funktionsanalyse* der Schilddrüse kann mit verschiedenen Methoden vorgenommen werden, durch direkte Messung der Geschwindigkeit und Größe der Jodaufnahme durch die Schilddrüse, durch Bestimmung der Größe der Jodausscheidung und durch Bestimmung der Geschwindigkeit der Hormonsecretion Größe und Geschwindigkeit der Radiojodidaufnahme durch die Schilddrüse wird 2, 12 oder 24 Stunden nach Gabe einer Tracer Dosis durch Messung der Strahlung über der Halsregion mittels eines abgeschirmten Geiger-Müller Zählers bestimmt Abbildung 46 und Tabelle 48 zeigen den zeitlichen Verlauf der Jodidaufnahme (259), deren Ge

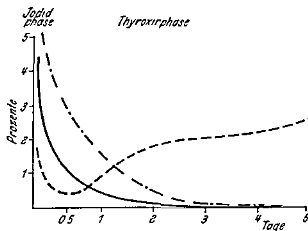


Abb 47 *Verhalten des Serumjodids nach einmaliger ^{131}J Gabe in Prozenten der zugeführten Radiojodiddosis pro Liter Serum* (W Horst und G A Harnack (259)) ———— Normal — · — · — Patient mit Myxödem — — — — Patient mit Hyperthyreose

liegen, jedoch so zu verstehen sein, daß sich beide Hormone gegenseitig ersetzen können. Die Ausscheidung der Hormone durch die Niere oder die Galle ist normalerweise zu vernachlässigen. Im normalen Kreislauf wird das Hormon über die Blutbahn verteilt und gelangt in die Peripherie zum Orte seiner Wirkung. Das nicht an Eiweiß gebundene Hormonjod des Blutes, das nur einen sehr kleinen Prozentsatz des Gesamthormonjodes ausmacht, steht mit dem *Gewebshormonjod* durch Diffusion in Verbindung (HORST (259)).

In der Peripherie wird das organisch gebundene Jod nach Ausübung seiner Funktion wieder zu *anorganischem Jod abgebaut*, in die Blutbahn entlassen, ausgeschieden oder wieder von der Schilddrüse aufgenommen.

Die Jodidverteilung nach Resorption ist unabhängig von der Applikationsart und wird durch die Größe der gegebenen Dosis bestimmt. Eine physiologische Joddosis (0,01—25 γ Jod) mischt sich nach Resorption bei oraler Applikation mit dem Blutjodid und folgt dem normalen Jodidkreislauf, ohne die Jodidkonzentration des Blutes (normal weniger als 1 γ%) wesentlich zu beeinflussen. Pharmakologische Dosen (500 γ — 1 mg Jod) erhöhen die Jodidkonzentration beträchtlich und entfalten pharmakologische Wirkungen. Das Jod verteilt sich entsprechend dem Konzentrationsgefälle über Blutbahn und extracelluläre Räume. Das Jodidion verhält sich hier, wie in vielen anderen physiologischen Eigenschaften wie das Chloridion. Es dringt in alle Gewebsspalten und Transsudate ein. Ein freier Austausch ist in beiden Richtungen zwischen Blut und Gewebslymphe nachgewiesen. Wird durch eine pharmakologische Dosis die Jodidkonzentration in Blut und Lymphe stark erhöht, so treten die Excretionsorgane wie Nieren, Leber, Magen und Lunge sowie die Schilddrüse mit ihrer Jodspeicherungsfunktion so lange über das normale Maß hinaus in Tätigkeit, bis sich die normale Jodidkonzentration im Plasma wieder eingestellt hat.

Der Umfang der *Jodfixierung* in der Schilddrüse wird u. a. durch die *Plasmajodidkonzentration* bestimmt. Eine physiologische Joddosis ist beim Menschen 48 Stunden nach der

Dosen d

In diesen

Jodid überschwemmt und 10 min nach oraler Gabe ist die Drüse bereits maximal gesättigt. Nun nimmt sie kein Jodid mehr an. Als Folge der Sättigung setzt eine Hemmung des Jodidfixierungsmechanismus und der Thyroxinsynthese und -secretion ein. So kann z. B. die normale Schilddrüse von Hund, Ratte, Kaninchen nicht mehr als 10—20 mg Jod pro 100 g Frischgewebe über die normale Konzentration hinaus in sich aufnehmen (257). Bei einer Blutjodidkonzentration, die bei der Ratte etwa 20 bis [illegible] γ% beträgt, tritt die Sättigung der Drüse und mit ihr die Hemmung ein (Tab. 46).

Tabelle 46. *Einfluß des Blutjodspiegels auf die Jodfixation in der Schilddrüse nach* LEBLOND (2[illegible]). Bestimmung im Zeitpunkt der maximalen ^{131}J Konzentration in der Schilddrüse

Dosis des injizierten ^{131}J mg/kg Körpergewicht	^{131}J Gehalt des Blutes mg/100 cm³	^{131}J Gehalt der Schilddrüse mg/100 g	Verhältnis Schilddrüsenjod / Blutjod
50	7,31	23	3
5	1,25	16	13
0,1	0,032	7	219
0,005	0,001	1,6	533

das ihre natürliche Größe sowie die gleichmäßige oder unterschiedliche Anreicherung der Radioaktivität in der Schilddrüse wiedergibt. Das Ausmaß der Anreicherung von Radiojodid ist vom Funktionszustand der Drüse abhängig. Eine Änderung des Funktionszustandes kann pathologisch-anatomisch sowohl diffuse als auch lokalisierte Veränderungen des Drüsengewebes zur Grundlage haben. Aus diesem Grunde ist die Strukturanalyse ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik der pathologisch-anatomischen Grundlagen der Schilddrüsenstörungen.

Die wesentliche Stütze der *klinischen* Diagnostik der Schilddrüsenkrankheiten ist die Bestimmung des *Grundumsatzes* als Ausdruck der direkten Wirkung des Hormons auf den Energiestoffwechsel (S. 175). Als zusätzliche Methoden sind der Radiojodtest, die Bestimmung des proteingebundenen *Serumjodes*, des *Serumcholesterins* und der *Kreatinausscheidung* eingeführt worden, deren Beurteilung weiter unten besprochen wird.

Geschichte der Klinik

Die klassischen Symptome der Schilddrüsenunter- und -überfunktion waren lange vor der Entdeckung des Schilddrüsenhormons bekannt. 1850 fand CURLING (276) in England bei sporadischem Kretinismus eine Schilddrüsenatrophie. Neun Jahre später wurde von SCHIFF (277) in Genf die erste tierexperimentelle Hypothyreose durch Entfernung der Schilddrüse erzeugt. 1873 beschrieb GULL (278) eine besonders bei Frauen vorkommende „cretinoid condition". Wegen des hohen Mucingehaltes der Haut führte ORD (279) 1878 für den Zustand den Namen Myxödem ein. REVERDIN (280) und KOCHER 1883 (281) fanden, daß sich die Gullsche Krankheit entwickelt ... (282) 1890 ... Frank...

stens auch Exophthalmus charakterisiert ist. Im deutschen Schrifttum wurden diese Leitsymptome 1840 von dem Merseburger Arzt v. BASEDOW (285) beschrieben und sind seitdem als Merseburger Trias bekannt. Das Krankheitsbild nennt man nach seinen Entdeckern im deutschen Sprachkreis Morbus Basedow, im englischen Graves' *disease*.

Pathologie der Hypothyreosen

Die Ursache der Hypothyreose ist die gestörte endokrine Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormon durch Unterfunktion der Schilddrüse. Die Hormonproduktion und -secretion kann durch exogene oder endogene Faktoren gehemmt oder unterbrochen sein. Dabei handelt es sich um mangelnde Jodzufuhr in jodarmen Gegenden, um Störungen der Schilddrüse infolge exogener Noxen, um Störungen der hypophysären Regulation des Jodkreislaufes oder auch der Hormonsynthese möglicherweise auf konstitutioneller ... borenes
Fehlen ... Atrophie und Degeneration ... ung
der Schilddrüse. Klinisch untersche... den
Formen des endemischen und sporadischen Kretinismus, die Hypothyreose des

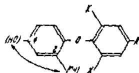
hängt von der Aktivität des peripheren Stoffwechsels ab (256) Ein einfacher Regelmechanismus beherrscht diese Beziehung Absinken des Schilddrusenhormonspiegels im Blut regt den Hypophysenvorderlappen zur vermehrten Secretion des thyreotropen Hormons an, das die Aktivität der Schilddruse steigert Synthese und Secretion des Hormons nehmen zu In vivo und in vitro läßt sich eine Beschleunigung der Jodidaufnahme und -fixierung der Kondensationsreaktion sowie der Hormonsecretion nachweisen Unter der Einwirkung großer Mengen thyreotropen Hormons kommt es macroskopisch zu Hypertrophie Hyperplasie und Vascularisierung der Druse als Ausdruck der vermehrten Aktivität Vermehrung des Hormonjodes im Blute fuhrt zu einem Absinken der Secretionsrate des thyreotropen Hormons im Hypophysenvorderlappen und zur Ruhigstellung der Schilddruse

Physiologische Wirkung des Schilddrusenhormons

Seit den Experimenten von MAGNUS LEVY (51) im Jahre 1895 weiß man daß die Schilddrusenuberfunktion von einer Steigerung die Schilddrusenunterfunktion von einer Verminderung der Sauerstoffaufnahme begleitet ist Dieses Phänomen ließ einen grundsätzlichen Einfluß des Hormons auf die Korperfunktionen vermuten und ist durch die Jahre ein Ausgangspunkt fur die Erforschung der Hormonfunktion gewesen Andere an verschiedenen biologischen Objekten beobachtete Wirkungen des Hormons lassen sich dieser Wirkung mehr oder weniger unterordnen Ein tieferes Verstandnis fur die Beziehung zwischen dem Hormon und den Vorgängen der cellulären Atmung wurde erst in den letzten Jahren durch die Erweiterung unseres Wissens uber die Regulation der Atmung ermoglicht (S 132)

Das Problem des Wirkungsmechanismus ist dadurch kompliziert daß das Hormon im Blut in zwei Formen als Thyroxin und Trijodthyronin circuliert Qualitativ zeigen beide Substanzen die gleichen physiologischen Wirkungen quantitativ wirkt Trijodthyronin stärker als Thyroxin (BARKER (262))

Der biologischen Wirkung der Schilddrusenhormone liegt keine streng spezifische chemische Struktur zugrunde FRIEDEN und WINZLER (263) sowie NIEMANN (264) haben gezeigt daß man durch chemische Änderung des Hormonmolekuls Verbindungen erhält die qualitativ die gleiche physiologische Wirkung haben wenn auch *quantitativ* schwächer Ersetzt man die Jodatome durch Brom so erhält man das Tetrabromthyronin das etwa die Halfte der Wirkung des Thyroxins entfaltet Das Tetranitrothyronin zeigt nur noch 1/3000 der Wirkung Folgende Struktur ist das Minimum welches zur Erzielung der physiologischen Hormonwirkung notwendig ist



X = J, Br, Cl, NO_2
R muß entweder COOH oder NH_2 enthalten
OH kann entweder in 2′ oder 4′ Position stehen

Minimalstruktur für die Thyroxinwirkung (263)

Weitere Änderung der Hormonstruktur fuhrt zu Substanzen die sich vom Schilddrusenhormon auch in ihrer *qualitativen* Wirkung unterscheiden Es ist bekannt, daß

nach mehreren Jahren Degenerationserscheinungen und Atrophie des zum Zwecke der Kompensation zurückgelassenen Teiles des Schilddrüsengewebes vor. In vielen Fällen von Hypothyreose kann die Ursache nicht geklärt werden.

Die Veränderung des Jodkreislaufes wird durch den vollständigen oder teilweisen Ausfall der Schilddrüse bestimmt. Exogenes Jod, in Form einer Testdosis von Radiojodid, wird daher nicht durch die Schilddrüse aufgenommen, sondern durch die Niere ausgeschieden (Tab. 48 und 49, Abb. 50,), die Dosis erscheint zu 100% in wenigen Tagen im Harn, obwohl in Zusammenhang mit dem Ausfall des Hormons die Nieren-clearance für anorganisches Jod sinkt (17,9 cm^3/min, normal 34 cm^3/min) (256). Die Hormonproduktion der Schilddrüse fällt ganz oder teilweise aus. Man findet im Serum wenig oder kaum Hormonjod (eiweißgebundenes Jod) (nach RIGGS (256) weniger als 3γ% bei 14 Myxodempatienten, normal 3,5—7,0γ%). (VEIL und STURM (272) haben schon 1925 auf die Erniedrigung des eiweißgebundenen Jods hingewiesen.) Ein Hinweis auf den herabgesetzten Plasmahormonspiegel ist die Erniedrigung des Verhältnisses von eiweißgebundenem Jod zum Gesamtjod.

Durch Untersuchung der Wirkung von thyreotropem Hormon auf den hypothyreoten Jodkreislauf ist es möglich, zwischen verschiedenen Formen des Hypothyreoidismus zu unterscheiden. Ist ein Myxodem durch Mangel an thyreotropem Hormon (hypophysäre Insuffizienz) entstanden, so kommt es auf die Zufuhr von (100—500 Junckmann-Schoeller-Einheiten) thyreotropem Hormon zu Erhöhung der Schilddrüsendurchblutung, vermehrter Radiojodidaufnahme in der Schilddrüse, Vermehrung des eiweißgebundenen Jods im Plasma und Verringerung der renalen Radiojodidausscheidung. *Das gleiche tritt ein, wenn die Schilddrüse durch Jodid gehemmt ist.* Liegt dagegen die Ursache für eine Hypothyreose in einer primären Störung der Schilddrüse (anatomische Veränderung oder auch Thyreostatica), so hat die Zufuhr von thyreotropem Hormon keine Wirkung.

Untersucht man das Verhalten des körpereigenen thyreotropen Hormons (durch Bestimmung des Hormons im biologischen Test) bei primärem und bei sekundärem hypophysärem Myxodem, so findet man bei primärem Myxodem und intakter Hypophyse große Mengen an thyreotropem Hormon im Urin (296), weil die Hypophyse das thyreotrope Hormon zur Anregung der Schilddrüse vermehrt ausschüttet. Ist jedoch die Hypophyse selbst gestört, so bleibt die Produktion und damit die Ausscheidung des thyreotropen Hormons aus.

Die verminderte Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormon führt zur *Abnahme* des *Sauerstoffverbrauches* des Gesamtorganismus. Daran nehmen Skelettmuskulatur, glatte Muskulatur, Herz, Niere, Lunge, Haut, Knochenmark und Leber teil. Der prozentuale Anteil der einzelnen Organe ist nicht bekannt. Es ist experimentell nicht gesichert, ob die Geschlechtsorgane, das lymphatische System und das *Hirn* (S. 195) unter Mangel an Schilddrüsenhormon den Sauerstoffverbrauch eben [illegible] Kontrolle [illegible] achen [illegible] r den

Grundumsatz wenig.

Die Beziehung zwischen dem Sauerstoffverbrauch und der Energieproduktion ergibt sich aus folgender schematischer Bilanzgleichung der cellulären Atmung:

Verbrennungssubstrat + Sauerstoff = Wasser + Kohlendioxyd + Stickstoffschlacke + Energie (Wärmebildung und celluläre Arbeit)

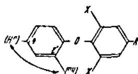
hängt von der Aktivität des peripheren Stoffwechsels ab (256). Ein einfacher Regelmechanismus beherrscht diese Beziehung: Absinken des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut regt den Hypophysenvorderlappen zur vermehrten Secretion des thyreotropen Hormons an, das die Aktivität der Schilddrüse steigert. Synthese und Secretion des Hormons nehmen zu. In vivo und in vitro läßt sich eine Beschleunigung der Jodidaufnahme und -fixierung, der Kondensationsreaktion sowie der Hormonsecretion nachweisen. Unter der Einwirkung großer Mengen thyreotropen Hormons kommt es macroskopisch zu Hypertrophie, Hyperplasie und Vascularisierung der Drüse als Ausdruck der vermehrten Aktivität. Vermehrung des Hormonjodes im Blute führt zu einem Absinken der Secretionsrate des thyreotropen Hormons im Hypophysenvorderlappen und zur Ruhigstellung der Schilddrüse.

Physiologische Wirkung des Schilddrüsenhormons

Seit den Experimenten von Magnus Levy (51) im Jahre 1895 weiß man, daß die Schilddrüsenüberfunktion von einer Steigerung, die Schilddrüsenunterfunktion von einer Verminderung der Sauerstoffaufnahme begleitet ist. Dieses Phänomen ließ einen grundsätzlichen Einfluß des Hormons auf die Körperfunktionen vermuten und ist durch die Jahre ein Ausgangspunkt für die Erforschung der Hormonfunktion gewesen. Andere an verschiedenen biologischen Objekten beobachtete Wirkungen des Hormons lassen sich dieser Wirkung mehr oder weniger unterordnen. Ein tieferes Verständnis für die Beziehung zwischen dem Hormon und den Vorgängen der cellularen Atmung wurde erst in den letzten Jahren durch die Erweiterung unseres Wissens über die Regulation der Atmung ermöglicht (S. 132).

Das Problem des Wirkungsmechanismus ist dadurch kompliziert, daß das Hormon im Blut in zwei Formen, als Thyroxin und Trijodthyronin circuliert. Qualitativ zeigen beide Substanzen die gleichen physiologischen Wirkungen, quantitativ wirkt Trijodthyronin stärker als Thyroxin (Barker (262)).

Der biologischen Wirkung der Schilddrüsenhormone liegt keine streng spezifische chemische Struktur zugrunde. Frieden und Winzler (263) sowie Niemann (264) haben gezeigt, daß man durch chemische Änderung des Hormonmoleküls Verbindungen erhält, die qualitativ die gleiche physiologische Wirkung haben, wenn auch *quantitativ* schwächer. Ersetzt man die Jodatome durch Brom, so erhält man das Tetrabromthyronin, das etwa die Hälfte der Wirkung des Thyroxins entfaltet. Das Tetranitrothyronin zeigt nur noch $^{1}/_{3000}$ der Wirkung. Folgende Struktur ist das Minimum, welches zur Erzielung der physiologischen Hormonwirkung notwendig ist:



X = J, Br, Cl, NO_2
R muß entweder COOH oder NH_2 enthalten
OH kann entweder in 2- oder 4-Position stehen

Minimalstruktur für die Thyroxinwirkung (263)

Weitere Änderung der Hormonstruktur führt zu Substanzen, die sich vom Schilddrüsenhormon auch in ihrer *qualitativen* Wirkung unterscheiden. Es ist bekannt, daß

Die *Lungenfunktion* ist ebenfalls geschadigt BANSI gibt eine Verminderung der alveolaren Kohlendioxydspannung bei niedrigem Kohlendioxydgehalt der Ausatmungsmischluft (2 5 — 3% normal 3 4%) an Das Arterienblut des Patienten von SCHEINBERG war untersattigt (70—97% Mittelwerte 86%) BANSI (1) fand eine arterielle Sattigung von 89—93%

Die *Nierenfunktion* ist wie die Jodclearance zeigt (S 182) herabgesetzt *Neurologisch* sind die Reflexe verzogert die *Zuckungsgeschwindigkeit des Achillessehnenreflexes* um 77% herabgesetzt

Fur die *Pathogenese* der einzelnen Erscheinungen des Krankheitsbildes ist die Frage wichtig ob die Transportfunktion von Kreislauf und Blut fur die Versorgung des *peripheren Gewebes an Sauerstoff und Substrat (insbesondere Glucose) sowie der* Abtransport von Kohlensaure und Stickstoffschlacken ausreicht Wenn die Sauerstoffversorgung nicht genugt d h eine chronische Hypoxie vorliegt kann die Verlangsamung des Stoffwechsels und der niedrige Sauerstoffverbrauch eine Folge des Sauerstoffmangels sein Diese Frage ist besonders fur die Verhaltnisse im Gehirn von Bedeutung da in der letzten Zeit Zweifel daruber aufgetreten sind ob der Stoffwechsel des Hirnes der Kontrolle des Schilddrusenhormones unterworfen ist (267) Wenn dies nicht der Fall sein sollte dann ware die cerebrale Symptomatik des Myxodems auf den Sauerstoffmangel zuruckzufuhren Die Frage ist bisher nicht beantwortet worden

Die Versorgung der Peripherie mit Glucose geht aus dem Verhalten des Blutzuckers hervor Der Blutzuckerspiegel liegt an der unteren Grenze der Norm CRAWFORD (299) fand bei funf Patientinnen mit Myxodem nach intravenoser Gabe von 0 5 g Glucose/kg Korpergewicht eine Verlangsamung der Glucoseverwertung SCHEINBERG (29?) eine Verminderung des cerebralen Glucoseverbrauches Die arteriovenose Glucosedifferenz (normal 9 9 mg%) ist beim Myxodem (11 3 mg%) nicht signifikant erhoht

Die *Stickstoffzufuhr* ist im Rahmen der kleineren Calorienzufuhr erniedrigt Daher wird auch weniger Stickstoff ausgeschieden Die Stickstoffbilanz kann bei einer Zufuhr von 45 g Eiweiß ausgeglichen werden Es ist nicht bekannt ob der Stickstoffumsatz als Ausdruck des dynamischen Gleichgewichtes der Korpereiweiße im

Die Gesamtproteinkonzentration des Serums liegt im Durchschnitt etwas hoher als beim Normalen LICHTWITZ (300) hat einen Fall beschrieben, bei dem er einen ... umglobuline ... en sich eben ... e extracellulare Flussigkeit ist im Gegensatz zu renalen oder cardialen Odemen eiweißreich *BOOTHBY (302) berechnet einen* Eiweißgehalt von 2 g% Die stationäre Serumaminosaurenkonzentration nach Thyreoidektomie ist normal Über die Konzentration bei fortgeschrittenem Myxodem weiß man nichts Unmittelbar nach Injektionen von Schilddrusenhormon findet man einen Anstieg des Nichteiweißstickstoffes im Serum (303) und bei Hyperthyreoidismus eine erhohte Aminosaurenausscheidung im Urin (S 198) Die Große der Aminosaurenausscheidung im Myxodemurin ist nicht bekannt Auch die Konzentration der freien Aminosauren sowie den Eiweißgehalt im intracellularen Raum kennt man nicht

auseinandergesetzt. Es ist verständlich, daß ein Einfluß von pathologischen Hormonkonzentrationen (Über- oder Unterproduktion) auf diesen für die celluläre Energieproduktion fundamentalen Prozess zu einer Vielfalt von sekundären Erscheinungen führen kann. Es ist ein Unterschied, ob die Störung der energieliefernden Prozesse einen Organismus im Wachstum oder in der Reife trifft. Beim Kinde entwickeln sich Kretinismus oder hyperthyreotischer Schlankwuchs, beim Erwachsenen Myxodem oder Morbus Basedow. Wachstum und Differenzierung sind außerordentlich komplexe Vorgänge. Offensichtlich muß eine Zahl von Faktoren wie Hormone, Vitamine sowie Aminosäuren und andere Baustoffe in optimalen Konzentrationen beisammen sein, damit normales Wachstum und normale Differenzierung zustande kommen. Man kann daher das Schilddrüsenhormon nicht als Differenzierungshormon per se bezeichnen. Die Störungen der Wachstumsvorgänge sind ohne weitere Annahme verständlich, wenn man bedenkt, daß das Hormon die energieliefernden Vorgänge, die das Wachstum erst ermöglichen, reguliert.

Pathologie und Klinik der Schilddrüsenkrankheiten

Diagnostische Methoden

Die Diagnose der Störungen der Schilddrüsenfunktion stützt sich auf die Größe des Jodumsatzes im Organismus sowie auf die klinisch-biochemisch faßbaren Wirkungen des Schilddrüsenhormons. Der *Jodumsatz* kann routinemäßig durch chemische wie physikalische Methoden untersucht werden. Von besonderer Bedeutung für die Klinik ist die chemische *Bestimmung organisch gebundenen Plasmajods* sowie des Gesamtjods im Gewebe. 1925 haben Veil und Sturm (272) die Blutjodbestimmung in die Klinik eingeführt. Heute erfolgt die quantitative Bestimmung des Jods auf Grund seiner katalytischen Eigenschaften bei Redoxreaktionen. Zweckmäßig ist die von Sandell und Kolthoff (273) zuerst beschriebene und von Chaney (274) für die Jodbestimmung in physiologischen Medien ausgearbeitete Methode, bei der Spuren von Jodionen die Reduktion der gelben Ceri-(Ce^{++++})-Ionen zu den farblosen Cero-(Ce^{+++})-Ionen durch arsenige Säure katalysieren. Die Methode ist ausreichend empfindlich, um das Plasmajod quantitativ zu bestimmen (siehe (275)). Bei normalem Jodstoffwechsel findet man 6—8 γ% eiweißgebundenes Jod im Serum und etwa 1 γ% anorganisches Jod (Jodid). Etwa 14[illegible] γ Jodid werden täglich im Urin ausgeschieden (Riggs (256)).

Die *physikalische* Methode der Messung des Jodumsatzes bedient sich des ^{131}J. Dieses Jodisotop zerfällt mit einer Halbwertszeit von 8,0 Tagen unter Aussendung von γ-Quanten und β-Teilchen. In sechs Stunden sind 2,14% des Isotops zerfallen. Das Isotop wird peroral oder parenteral appliziert. Die Verteilung wird entweder direkt über der Schilddrüse oder in Blut- bzw. Urinproben durch Messung der Strahlung des Isotops im Geiger-Müller-Zählrohr verfolgt (1).

nicht überschreiten. (Die Gefahr der Strahlung liegt nicht nur in ihrer cancerogenen Wirkung, sondern auch in einer Permeabilitätsveränderung der Schilddrüsenzellen

reichen Phosphatverbindungen miteinander im Gleichgewicht stehen, darf man daraus schließen, daß der hypothyreote Kaninchenorganismus trotz *erniedrigten Grundumsatzes* mehr energiereiches Phosphat bildet als der normale

Klinik der Hypothyreosen

Das klinische Bild des Hypothyreoidismus, des Myxödems des Erwachsenen kommt vornehmlich beim weiblichen Geschlecht vor Das Krankheitsbild ist im allgemeinen seltener als das der Schilddrüsenüberfunktion MEANS (312) fand in den Jahren 1925—35 in Boston 59 Fälle von Myxödem und gibt für einen Zeitraum von *sechs Jahren ein Verhältnis von Myxödem zu Basedow wie 1 · 8 an Für europäische* Verhältnisse dürften etwa dieselben Zahlen gelten

Das *Krankheitsbild* entwickelt sich langsam und uncharakteristisch Die Patienten kommen wegen Schlaf oder Verdauungsstörungen, Veränderungen der Haut (Haarausfall, Nagelveränderungen) und der Stimme, schließlich wegen allgemeiner Müdigkeit und Muskelrheumatismus zum Arzt Menstruationsstörungen und allgemeine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit und der Vitalität werden ebenfalls angegeben Vielfach haben die Patienten selbst nicht mehr genügend Antrieb, um einen Arzt aufzusuchen und werden von ihrer Umgebung eingewiesen, nicht selten zuerst in eine psychiatrische Klinik

Myxödempatienten sind träge, abgestumpfte, schläfrige, einsilbige und gleichgültige Persönlichkeiten, wenn sie auch hin und wieder Zeichen ihrer Intelligenz von sich geben und auch im Gefühlsleben normal reagieren können Die meisten sind sorglos ganz im Gegensatz zu den Basedowkranken, vorzeitig gealtert bzw senil oder auch infantil Manchmal sieht man Erregungszustände Die Potenz ist herabgesetzt das Klimakterium früh eingetreten, die Menstruation unregelmäßig oder auch ausgefallen BÜRGER (313) und BANSI (1) weisen auf die Parallelität mit der arteriosklerotischen Alterskrankheit hin Das Mienenspiel und die Körperbewegungen sind im allgemeinen träge, die Zunge ist dick und schwer und löst sich nur langsam beim Sprechen Die Stimme ist rauh, was besonders bei Frauen auffällt, das Gesicht gedunsen der Körper wirkt adipös Die Hautveränderungen sind vor allem im Gesicht und an den distalen Teilen der Extremitäten zu finden Die Haut ist kalt und trocken, spröde, schuppig und blaß (zunächst anämisch blaß, später gelblich, schließlich cyanotisch) Sie ist weich und teigig, nach Druck bleiben keine Dellen zurück Die Anhangsgebilde sind trophisch verändert Die Nägel werden rissig und stumpf, die Haare starr borstig und trocken Die Schweißsecretion sistiert, auch nach Gabe von Pilocarpin

Die Schilddrüse ist bei spontan entstandenem, sporadischem Myxödem tastbar In Jodmangelgegenden findet man gelegentlich einen Kropf Bei chronisch entzündeter Schilddrüse tastet man eine diffuse Vergrößerung Das Herz ist frühzeitig dilatiert Früher oder später im Verlauf der Erkrankung tritt ein Pericarderguß auf Der Blutdruck ist eher niedrig, der Puls in der Ruhe langsam Im EKG findet sich eine charakteristische Niederspannung, eine flache T und P Welle Die Durchblutung der Peripherie ist herabgesetzt, das Herz arbeitet gegen einen hohen peripheren Widerstand mit kleinem Minutenvolumen

Das Blutb ... hypo
oder normoc
bilirubinämie
spiegel ist normal

schwindigkeit und maximale Größe ein Maß für die Jodaktivität der Drüse sind Die maximale Aufnahme von Jodid durch die Schilddrüse kann auch durch Bestimmung der Ausscheidung von Radiojodid im Urin nach Gabe einer Tracer-Dosis als Differenz zwischen der applizierten Menge und der im Urin gefundenen Menge bestimmt werden (1) Beide Bestimmungen zeigen die Aktivität der Drüse in der sog Jodidphase an (HORST (259)), d h in dem Intervall, in dem das ^{131}J-Jodid teils von der Schilddrüse aufgenommen und teils von der Niere ausgeschieden wird HORST stellt der Jodidphase die Thyroxinphase (= Hormonphase) gegenüber, die der Secretion radioaktiven organischen Jods in die Blutbahn entspricht (Abb 47) Bei der Beurteilung der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß es sich um Verteilungsbestimmungen handelt und das Verhalten der Schilddrüse nur dann richtig erkannt werden kann, wenn auch die übrigen Verteilungsfaktoren einkalkuliert werden Nierenfunktion (Jodidclearance), Konzentration der Plasmaeiweißkörper (Nephrose) und Größe des extracellulären Raums (Ödem)

Die *Strukturanalyse* dient zur Lokalisation hyper und hypoaktiver Bezirke innerhalb der Gesamtschilddrüse (259) Durch Verwendung besonders abgeschirmter langrohriger Zählkammern kann die Radioaktivität kleinster Bezirke über dem ganzen Schilddrüsenbereich nach Applikation einer Tracer Dosis bestimmt werden Tastet man mit der Kammer Hals und Nackenregion ab, indem man jeweils die Radioaktivität über einer kleinen Hautregion mißt und auf eine Skizze des Halses einträgt, so kann man ein Bild der radioaktiven Drüse(Abb 48 und 49) erhalten

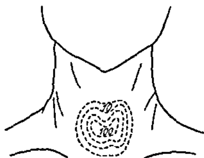
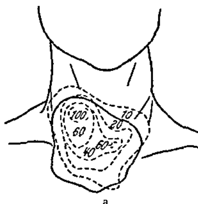
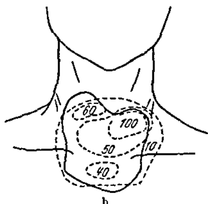


Abb 48 *Isoimpulskarte einer mäßig vergrößerten Struma diffusa* (W HORST und F KUHLENCORDT (259))



a



b

Abb 49 *Isoimpulskarten bei erheblich vergrößerter toxischer Struma nodosa*

Die durch Palpation und Röntgenuntersuchung ermittelte anatomische Kontur ist durch eine kräftige Linie gekennzeichnet (W HORST und F KUHLENCORDT (259))

a) Isoimpulskarte vor der ersten ^{131}J Therapie Besonders starke Anreicherung des ^{131}J im linken oberen Pol der Schilddrüse

b) Isoimpulskarte vor der zweiten ^{131}J Therapie Jetzt findet sich die stärkste Anreicherung des ^{131}J im rechten oberen Pol

vor Das Myxodem muß vom renalen und cardialen Ödem, auch vom Hungerödem (Eiweißmangel, Vitaminmangel) unterschieden werden Der Pericarderguß in spateren Stadien ist dem uramischen ahnlich Fruhsymptome wie Obstipation, Leistungsherabsetzung und nervose Storungen sind schwer einzuordnen und gewohnlich erst im Verlauf zu klären Das Gesamtbild und der Verlauf bringen jedoch immer eine Klarung der Diagnose

Der Beweis der Krankheit kann haufig, wenn diagnostische Methoden nicht durchfuhrbar sind, erst durch die erfolgreiche *Therapie* erbracht werden Ist das Krankheitsbild die Folge mangelnder Versorgung des Organismus mit Schilddrusenhormon, dann verschwindet es nach Zufuhr von genugenden Mengen von Schilddrusenhormon Der normale Zustand muß durch kontinuierliche Substitution mit dem Hormon aufrechterhalten werden

Der gesamte Organismus enthalt nach alteren Angaben von THOMPSON und Mitarbeitern (314) (1935) *10—14 mg Thyroxin Nach neueren Untersuchungen* und Berechnungen von RIGGS (256) werden etwa 50 γ organisch gebundenes Jod pro Liter Zellflussigkeit beim Erwachsenen angegeben Das entspricht bei einem 70 kg schweren Erwachsenen etwa 2,5 mg organisch gebundenem *Jod* (bzw *3,8 mg* Thyroxin oder 4 3 mg Trijodthyronin) (Der Unterschied zwischen den Daten von THOMPSON und RIGGS besteht darin, daß bei letzteren Berechnungen das organisch gebundene Jod der Schilddruse nicht mit einberechnet ist) Der gesunde Organismus benotigt, entsprechend der normalen Schilddrusensecretionsrate etwa 110 γ Schilddrusenhormon (berechnet als Thyroxin) am Tage Die Behandlung des kompletten Myxodems muß daher den fehlenden Hormonbestand (ca 2,5 mg organisch gebundenes Jod) ersetzen und dann auf die Dauer das Hormon substituieren Der Hormonbedarf junger Menschen ist etwas größer als der alter Personen

Der Myxodempatient ist *außerordentlich hormonempfindlich* Er verwertet das zugefuhrte Hormon schnell und optimal Wesentlich ist die Applikationsart Bei hochgradigem Myxodem geht nach oraler Applikation infolge Resorptionsstorungen viel Hormonjod verloren Bei intravenoser Applikation besteht zwar die Wahrscheinlichkeit, daß das Hormon schnell durch den Organismus verteilt wird jedoch ist die Gefahr der Zerstorung des Hormons vor allem durch die Leber groß (GROSS und LEBLOND (315)), da bei intravenoser Zufuhr gewohnlich unphysiologisch hohe Serumkonzentrationen erzeugt werden Es ist daher zweckmaßig, das Hormon zunachst intramuskular zu applizieren oder unter Einberechnung der Verluste im Darm entsprechend hoher per os zu dosieren

Beide Formen des Hormons das Thyroxin und das Trijodthyronin, sind qualitativ gleichwertig Nach den vorliegenden Erfahrungen ist Trijodthyronin quantitativ uberlegen Beide Praparate, Thyroxin als L Thyroxin Natrium, können peroral verabfolgt werden Trijodthyronin scheint besser resorbierbar zu sein GROSS PITT-RIVERS und TROTTER (258) benotigen bei ihren drei Patienten zur Erreichung eines euthyreoten Zustandes insgesamt nicht mehr als 5 mg Trijodthyronin Der Grundumsatz wurde dabei von —40% auf normale Werte gesteigert und anschließend durch tagliche Substitution mit 80 γ Trijodthyronin normal gehalten Die hier angewendete Menge von 5 mg entspricht gut der nach RIGGS berechneten Gesamtmenge von *4,3 mg Trijodthyronin Prinzipiell kann man in der* gleichen Großenordnung mit Thyroxin dosieren Diese Menge steht im Gegensatz zu fruheren Angaben Die Differenz durfte im wesentlichen auf die Applikationsart und die Zer*storung des Hormons in der* Leber zuruckzufuhren sein

Wachstums oder Erwachsenenalters in Form des *juvenilen Myxodems* bzw *klassischen Myxodems* der Erwachsenen

Der *endemische Kretinismus* entsteht bei Jodmangel in Gegenden in denen der endemische Kropf (Jodmangelkropf) zu Hause ist Er beruht auf der mangelnden foetalen Entwicklung der Schilddruse bei jodarmer Ernährung der Mutter Der Endzustand hängt von dem Grad des Jodmangels ab Gewohnlich entwickelt sich aus dem anfangs noch ausreichenden foetalen Schilddrusengewebe durch Ausschuttung von thyreotropem Hormon ein Kropf der im Laufe der weiteren Entwicklung bei steigendem peripherem Hormonbedarf infolge langdauernder übermäßiger Anregung durch thyreotropes Hormon wie auch jede Basedowschilddruse durch Erschopfung atrophieren kann

Von diesem Bilde ist der *sporadische Kretinismus mit oder ohne Kropf* zu unterscheiden Gewohnlich sieht man diese Form des Kretinismus ohne Kropf Die Schilddruse ist aus unbekannten Grunden atrophisch oder fehlt vollkommen moglicherweise auf Grund entwicklungsmechanischer Grunde (mangelnde Schilddrusendescension McGirr und Hutchison (286)) Demgegenuber steht der *sporadische Kretinismus mit Kropf* der auf einer intrathyreoidalen Storung der Hormonsynthese beruht Die mangelnde Hormonsecretion lost eine Ausschuttung von thyreotropem Hormon aus Die Schilddruse wird kropfig vergroßert hyperaktiv nimmt im Radiojodtest vermehrt ^{131}J auf scheidet jedoch kein Hormonjod oder nur unfertige Produkte aus Stanbury und Hedge (246) beobachteten zum Beispiel daß die Schilddruse dieser Patienten zwar Jod akkumulieren jedoch nicht oxydieren kann das akkumulierte Jod kann durch Thiocyanat wieder verdrängt werden Moglicherweise ist das Fehlen der oxydierenden Fermente die Ursache der Storung Andere Autoren beobachteten Storungen der Kondensierungsreaktion Offenbar ist nicht immer der gleiche Schritt in der Hormonsynthese gestort (Hutchison und McGirr (287) Hubble (288)) Da diese Form des Kretinismus gewohnlich familiär beobachtet wird nehmen Hutchison und McGirr (287) einen genetischen Block (inborn error) in der Hormonsynthese als Ursache der Storung an

Die *hypophysare Schilddrusenunterfunktion* wird im Rahmen der Simmondsschen (Sheehanschen) Krankheit beschrieben Durch Ausfall der Hypophyse kommt es zu Mangel an thyreotropem Hormon und Storung des Gleichgewichtes zwischen Hypophyse und Schilddruse (1)

Astwood und seine Mitarbeiter (289) haben aus verschiedenen Brassicaarten eine kropferzeugende Substanz das 1 5 Vinyl 2 thiooxazolidon isoliert und damit auf den Einfluß von Nahrungsmitteln auf die Schilddrusenfunktion aufmerksam gemacht Der Brassicastoff hemmt die Hormonsynthese auf dem gleichen Wege wie die therapeutisch verwendeten Thyreostatica (S 170 und 205) Die Wirkung durfte sich jedoch nur bei einseitiger Kohlkost (z B in Gefangenenlagern) bemerkbar machen Schließlich entwickelt sich eine Hypothyreose infolge therapeutischer oder accidenteller Zufuhr von kropferzeugenden Substanzen wie Paraaminosalicylsäure (289) Thiocyanat (290) Sulfonamiden (291) und Thiouracil (292) 2 Mercaptoimidoazol (293) und Resorcinol (294 295)

Entzündliche Veränderungen (Thyreoiditis) gewohnlich durch kryptogene Noxen fuhren zur Schilddrusenatrophie Die häufigsten Ursachen der Hypothyreosen sind die Behandlung von Schilddrusenkrankheiten mit Rontgenstrahlen oder Radiojod und die operative Entfernung der Schilddruse Bei Teilresektionen kommen noch

Knochenkerne (an den Handwurzeln), das Längenwachstum der Knochen, der Zahndurchbruch und die Schließung der Fugen sind verzögert. Der Haaransatz, die Entwicklung der Geschlechtsorgane, der Sinnesorgane (besonders das Innenohr) sind verzögert oder bleiben aus. Die Nagelfalzkapillaren bleiben in der Entwicklung stehen (316). Die geistige Entwicklung der Säuglinge bleibt zurück. Die Vitalität ist herabgesetzt. Auffallend ist die Hypotonie der Muskulatur, die eine schlechte Körperhaltung bedingt. Im übrigen findet man die gleichen Symptome wie bei Erwachsenen. Die Einlagerung von Wasser, die Veränderung der Haut und der Anhangsgebilde, die krächzende Stimme und die Obstipation sind mehr oder weniger ausgeprägt.

Der Grundumsatz von Säuglingen und Kleinkindern ist nur schwer zu messen. Die Cholesterinwerte im Serum sind erhöht (bis auf 300—800 mg% Gesamtcholesterin). Das anorganische Phosphat im Serum ist bis auf 1—2 mg% erniedrigt. Die beim Kinde physiologische Kreatinurie fehlt. Im EKG finden sich die typischen Myxödemveränderungen. Der Radiojodtest zusammen mit dem thyreotropen Hormon, der die Frühdiagnose sehr erleichtert hat (Horst (259)), zeigt hypothyreotische Jodausscheidung und -retention.

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung bedingt das weitere Schicksal der Kinder. An der rechtzeitigen Behandlung ist alles gelegen. Die Entwicklungsstörungen des Nervensystems sind auch durch hohe Hormongaben oft nicht mehr auszugleichen, also irreversibel. Die Behandlung der Schilddrüsenunterfunktion im Wachstumsalter wird nach den gleichen Prinzipien wie im Erwachsenenalter durchgeführt. Die Erhaltungsdosis liegt im Kindesalter etwas höher. Entscheidend für die Dosierung ist das normale Wachstum, die Zahn- und Knochenbildung und schließlich die Entwicklung der Sexualorgane und der geistigen Funktionen. Nach Beginn der Dosierung kommt es gewöhnlich durch Wasserausscheidung zunächst zu einer Gewichtsabnahme, dann zu normaler Gewichtszunahme, wenn sich das Hormongleichgewicht im Organismus eingestellt hat.

Pathologie der Hyperthyreosen

Unter der Bezeichnung Hyperthyreose faßt man die Zustände zusammen, die durch Überproduktion und -secretion von Schilddrüsenhormon hervorgerufen werden. Klinisch unterscheidet man entsprechend ihrer Schwere verschiedene Formen, wobei manche Autoren den schweren Thyreotoxikosen und dem Basedowcoma (thyroid storm) die leichten Hyperthyreosen gegenüberstellen. Von anderen wird die Bezeichnung Basedowsche Krankheit für die schweren Fälle reserviert. Eine solche Trennung ist klinisch nicht begründet. Der Ausdruck Hyperthyreose ist in allen Fällen vorzuziehen.

Die Überproduktion von Schilddrüsenhormon kann pathologisch-anatomisch auf dem Boden einer diffusen parenchymatösen Hyperplasie der Drüse (Basedowstruma) oder eines toxischen Knotenkropfes zustande kommen. Bei der diffusen Basedowstruma ist die gesamte Schilddrüse an der Überfunktion beteiligt. Die Drüse scheint der übergeordneten Kontrolle ihrer Funktion entzogen zu sein. Der Hormonproduktionsmechanismus (im Rahmen des Jodkreislaufes) ist auf eine höhere pathologische Produktionsstufe eingestellt. Das toxische Adenom produziert und secerniert nach Art des Inselzellenadenoms als überaktivierter Bezirk innerhalb des gesunden Schilddrüsengewebes unkontrollierte Mengen an Schilddrüsenhormon. Hier scheint es sich um ein in der Schilddrüse selbst autonom entstandenes pathologisches Gesche

Das Schilddrüsenhormon reguliert die physiologische Koppelung von Energieproduktion und -verwertung und kontrolliert die Größe des Gesamtumsatzes. Im Falle der Dysfunktion der Schilddrüse kommt es zu einem Mißverhältnis zwischen diesen Größen in der Zelle. Bei der Unterfunktion ist der Gesamtumsatz herabgesetzt. Die gleichen cellulären Funktionen benötigen weniger Sauerstoff als unter normalen Bedingungen. Offenbar ist ein Überschuß an verwertbarer Energie vorhanden. So braucht der Myxödempatient nach Angabe mancher Autoren 10% weniger Sauerstoff zum Gehen als eine normale Person (297). BOOTHBY und SANDIFORD fanden dagegen normalen Sauerstoffverbrauch (Tab. 12).

Beim Myxödem ist der Grundumsatz herabgesetzt. Bei sekundären Hypothyreosen ist der Grundumsatz in gleicher Weise erniedrigt wie bei primärem Myxödem. Bei gänzlichem Ausfall der Hormonproduktion, insbesondere bei angeborenem Fehlen der Schilddrüse (Kretinismus), findet man Werte um −50%, d. h. eine Verringerung des Ruhnüchternsauerstoffverbrauches auf die Hälfte. Die Höhe des Grundumsatzes ist jedoch nicht allein von der Produktion des Schilddrüsenhormons abhängig. Unter verschiedenen Bedingungen, bei denen sich kein Hinweis auf eine Beteiligung der Schilddrüse findet, wie im Hunger, bei Morbus Addison oder bei Depressionen, findet man Grundumsatzerniedrigungen bis zu −35%. Nur im Rahmen des klinischen Bildes (Charakteristik des Jodkreislaufes, Funktion der Organe, Leistung des Gesamtorganismus, morphologische Veränderungen, Verhalten der Person) kann die Grundumsatzerniedrigung diagnostisch verwertet werden.

Proportional dem Gesamtsauerstoffverbrauch sind *Substratverbrauch*, *Wärmeproduktion*, *Wasserabgabe*, *Kohlendioxyd-* und *Stickstoffausscheidung* herabgesetzt. Der erniedrigte Substratverbrauch geht aus dem niedrigen Calorienbedarf des Patienten hervor. Im Rahmen der Wärmeregulation wird die verminderte Wärmebildung durch eine Herabsetzung der Hautdurchblutung, d. h. eine Verbesserung der Isolierung, weitgehend ausgeglichen. Die meisten Myxödempatienten sind sehr kälteempfindlich; abends findet man rectale Temperaturen bis unter 36°.

Der Herzmuskel verbraucht isoliert und in situ weniger Sauerstoff und Oxydationssubstrat. Er ist jedoch nicht insuffizient. Cardiale Insuffizienzen sind klinisch selten und treten erst im finalen Stadium auf. Bradycardie mit kleinem Schlagvolumen, kleiner Druckleistung und niedrigem Minutenvolumen charakterisieren seine Leistungen. SCHEINBERG und seine Mitarbeiter (298) fanden bei sieben Myxödempatienten mit der Fickschen Methode bei einer Erniedrigung des Gesamtsauerstoffverbrauches um 37% im Mittel ein Absinken des Herzminutenvolumenindex um 47% (normal 3,5 l/min und m² Körperoberfläche, Myxödem 1,89 l/min und m² Körperoberfläche). Die Pulsfrequenz der untersuchten Fälle lag zwischen 48 und 79 Schlägen/min, der mittlere arterielle Blutdruck zwischen 70 und 114 mm Hg.

Der *periphere Kreislauf* weist eine Erhöhung des gesamten peripheren Gefäßwiderstandes und eine niedrige Durchflußgeschwindigkeit auf. SCHEINBERG und seine Mitarbeiter (298) fanden bei ihren Patienten einen Anstieg des cerebralen Gefäßwiderstandes von normal 1,31 auf 2,5 mm Hg pro cm³ Blut pro 100 g Hirn und min. Sie beobachteten außerdem eine Abnahme der cerebralen Durchblutung von normal 55 ± 2,1 cm³ pro 100 g Hirn und min auf 40 ± 3,7 in guter Korrelation zur Abnahme des Grundumsatzes. Eine Strömungsverlangsamung in der Haut wurde von verschiedenen Autoren beobachtet (1).

Im *Radiojodtest* findet man eine vermehrte Konzentrierung von anorganischem Radiojodid sowie eine erhohte Secretionsrate Von verschiedenen Autoren wird eine 24 Stunden Aufnahme von uber 45—90% einer Testdosis Radiojodid angegeben (normal 10—45%) (HORST (259)) Die Große der Secretionsrate ist aus dem Prozentsatz und dem Zeitpunkt des Auftretens der gegebenen Testdosis als Thyroxinjod im Serum zu erkennen HORST (259) hat diese sog Thyroxinphase (= Hormonphase) besonders zur Diagnostik herangezogen Auf den Abbildungen 46 und 47 und in Tabelle 48 sind die Verhältnisse im Vergleich zu Myxodem und euthyreoidem Zustand dargestellt

Proportional zur erhohten Secretion steigt die Konzentration des *Serumhormonjodes* an VEIL und STURM (272) haben schon 1927 uber die Erhohung des Jodspiegels im Blute bei Thyreotoxikosen berichtet Mit den heute ublichen Methoden zur Be[illegible] Werte zwischen

periphere Gewebe baut das Hormonjod beschleunigt in anorganisches Jod (Jodid) ab Das Jodid wird teilweise von der Schilddruse wieder aufgenommen, teilweise durch die Niere ausgeschieden oder durch die Lunge ausgeatmet Die Nierenjodidclearance *ist normal, die Ausscheidung von anorganischem Jod (Jodid) vergroßert* Man findet entsprechend dem Grad der Krankheit eine tagliche Ausscheidung bis zu 770 γ Jod Der Patient der Abbildung 50 schied 199 γ Jod/Tag aus Durch diese erhohte Ausscheidung wird die Jodbilanz leicht negativ, wenn auch im Rahmen der gesteigerten Nahrungszufuhr vermehrt Jod aufgenommen wird Es kann daher im Verlaufe der Krankheit absoluter Jodmangel auftreten Untersucht man im Gegensatz zur bilanzmaßig erfaßten Gesamtausscheidung den Ablauf der Ausscheidung nach Gaben von Radiojodid so findet man im Vergleich zum Normalen zunachst eine Retention von Radiojodid, weil die Schilddruse die Testdosis aufgreift und weniger davon ausgeschieden wird Die Ausscheidungscharakteristik spiegelt daher in signifikanter Weise die Schilddrusenaktivität wider und wird zur Joddiagnostik herangezogen

Der Jodidraum des Organismus (der dem extracellularen Raum entspricht) ist wenig vergroßert, der Hormonjodraum (der daneben den intracellularen Raum umfaßt) ist normal Der hohe Jodumsatz der Schilddruse fuhrt zu einer starken Abnahme ihrer Hormonstapelung und Hormonkonzentration Die Verteilung des Hormonjodes zwischen Schilddruse und peripherem Gewebe ist dementsprechend zugunsten der *Peripherie stark verschoben* *Wahrend normalerweise nur 15%* des Gesamthormonjods in der Peripherie verteilt sind, findet man bei der Thyreotoxikose bis zu 61% in der Peripherie, den Rest in der Druse RIGGS (259) gibt fur normale Verhältnisse 400 mg organisches Jod pro kg Schilddruse an, bei Hyperthyreose 91,7 mg GUTMAN und seine Mitarbeiter (322) errechneten ahnliche Verhältnisse Die Tatsache, daß die normale Schilddruse außerordentlich jodgierig ist und 85% des Gesamthormonjods des Organismus in sich stapelt, stellt eine Sicherung des Organismus gegen Hormonmangel, bzw exogenen Jodmangel dar, die eine kontinuierliche, stabile Hormonsecretion garantiert Diese Sicherung geht bei der Thyreotoxikose fast vollkommen verloren, ein Hormonvorrat ist kaum mehr vorhanden Die Klinik kennt den Umschlag der *Thyreotoxikose in das Myxodem* Vielleicht hangt dieser Umschlag mit den mangelnden Jodreserven der Druse zusammen

Seitdem von MULLER (323) aus Bilanzrechnungen uber das Verhaltnis von Calorienzufuhr und Korpergewicht die *Stoffwechselsteigerung* von Basedowkranken gefunden

Das Myxödemeiweiß des Gewebes zieht große Mengen an Lösungs- und Hydratationswasser mit sich. Auf diese Weise kommt es zur Ausbildung des Myxödems. Das *Ödem* lagert sich im Unterhautfettgewebe, den Gewebsspalten der Skelettmuskulatur und des Herzens sowie im Bindegewebe ab. Aus Ausscheidungsversuchen hat BYROM (304) geschlossen, daß das Myxödem wie alle extracelluläre Flüssigkeit das *Natriumion als Kation enthält. Die Folgen dieser Wasserbindung sind Störungen der* Wasserbilanz und Wasserverteilung. Durch die Ablagerung des Myxödemeiweißes im extracellulären Raum wird Plasmawasser nachgezogen, das Plasmavolumen nimmt ab. (THOMPSON (305) fand bei neun Myxödempatienten einen Durchschnitt von 35,4 cm³ Plasmavolumen pro kg Körpergewicht (normal 43 cm³).) Außerdem stellt sich durch die eiweißreiche extracelluläre Flüssigkeit ein neues Donnan-Gleichgewicht ein, durch welches Diffusion, Stoffaustausch, Filtration und Secretion beeinflußt werden. Die Wasserausscheidung ist durch die Wasserbindung stark erniedrigt. EPPINGER (306) hat bei schilddrüsenlosen Hunden gefunden, daß von 300 cm³ Wasser in drei Stunden nur 91 cm³ (normal etwa 184 cm³) ausgeschieden werden.

Der Stickstoff des Myxödemeiweißes sowie der extracelluläre Wasserüberschuß werden nach Behandlung mit Schilddrüsenhormon ausgeschieden. Die Ausscheidung ist ein Kriterium des Therapieerfolges (S. 189). Ein Parallelgehen der Ausscheidung von Stickstoff und Wasser besteht jedoch nicht, wie LICHTWITZ (300) schon gefunden hat.

Im *Lipoidhaushalt* findet man ähnlich wie im Eiweißhaushalt eine Tendenz zur Synthese. EPSTEIN und LANDE (307) fanden 1922 beim Myxödem hohe Serumcholesterinwerte. Seitdem ist die Bestimmung des Blutcholesterinspiegels eine wertvolle Hilfe zur Schilddrüsendiagnostik (S. 187). Die Phosphorlipoidkonzentration steigt etwa proportional zur Cholesterinkonzentration an. Neutralfette und Fettsäuren folgen weniger konstant (308).

Im engen Zusammenhang mit der myxödematösen Störung der Zellatmung stehen Verschiebungen des *Kreatin-Kreatinin-Haushaltes (S. 115). Beim kindlichen Hypothyreoidismus* (Kretinismus bzw. beim jugendlichen Myxödem) sinkt die Kreatinausscheidung von 150—200 mg bis auf 10—40 mg pro Tag. Die stationäre Kreatininausscheidung im Harn steigt dagegen bei Hypothyreoidismus an. Belastet man hypothyreote Patienten peroral mit Kreatin (1 g), so werden 86—95% der Dosis retiniert (normalerweise 70—80%) (309) (siehe auch Tab. 47). Die Kreatininausscheidung ändert sich hierbei nicht wesentlich. WANG (311) hat gezeigt, daß die Gewebskonzentration an Kreatin und Kreatinphosphat bei hypothyreoten Kaninchen erhöht ist. Etwa 50% des Gewebskreatins liegen als Kreatinphosphat vor. Da die energie-

Tabelle 47. *Kreatintoleranz bei hypothyreoten Kindern* (310). (Durchschnittswerte.)

	Zahl der Fälle	Alter (Jahre)	Tagesausscheidung (mg)	Durchschnittsausscheidung nach Belastung mit 3 g Kreatin (g)	% Kreatinretention
Normal					
Mädchen	18	9,4	185	1,787	43,0
Knaben	13	8,8	142	1,494	54,6
Hypothyreote Kinder	5	10,4	65	1,200	62,2

Im *Radiojodtest* findet man eine vermehrte Konzentrierung von anorganischem Radiojodid sowie eine erhohte Secretionsrate Von verschiedenen Autoren wird eine 24 Stunden Aufnahme von uber 45—90% einer Testdosis Radiojodid angegeben (normal 10—45%) (Horst (259)) Die Große der Secretionsrate ist aus dem Prozentsatz und dem Zeitpunkt des Auftretens der gegebenen Testdosis als Thyroxinjod im Serum zu erkennen Horst (259) hat diese sog Thyroxinphase (= Hormonphase) besonders zur Diagnostik herangezogen Auf den Abbildungen 46 und 47 und in Tabelle 48 sind die Verhaltnisse im Vergleich zu Myxodem und euthyreoidem Zustand dargestellt

Proportional zur erhohten Secretion steigt die Konzentration des *Serumhormonjodes* an Veil und Sturm (272) haben schon 1927 uber die Erhohung des Jodspiegels im Blute bei Thyreotoxikosen berichtet Mit den heute ublichen Methoden zur Be

periphere Gewebe baut das Hormonjod beschleunigt in anorganisches Jod (Jodid) ab Das Jodid wird teilweise von der Schilddruse wieder aufgenommen, teilweise durch die Niere ausgeschieden oder durch die Lunge ausgeatmet Die Nierenjodidclearance ist normal, die Ausscheidung von anorganischem Jod (Jodid) vergroßert Man findet entsprechend dem Grad der Krankheit eine tagliche Ausscheidung bis zu 770 γ Jod Der Patient der Abbildung 50 schied 199 γ Jod/Tag aus Durch diese erhohte Ausscheidung wird die Jodbilanz leicht negativ, wenn auch im Rahmen der gesteigerten Nahrungszufuhr vermehrt Jod aufgenommen wird Es kann daher im Verlaufe der Krankheit absoluter Jodmangel auftreten Untersucht man im Gegensatz zur *bilanz*maßig erfaßten Gesamtausscheidung den Ablauf der Ausscheidung nach Gaben von Radiojodid, so findet man im Vergleich zum Normalen zunachst eine Retention von Radiojodid, weil die Schilddruse die Testdosis aufgreift und weniger davon ausgeschieden wird Die Ausscheidungscharakteristik spiegelt daher in signifikanter Weise die Schilddrusenaktivitat wider und wird zur Joddiagnostik herangezogen

Der Jodidraum des Organismus (der dem extracellularen Raum entspricht) ist wenig vergroßert, der Hormonjodraum (der daneben den intracellularen Raum umfaßt) ist normal Der hohe Jodumsatz der Schilddruse fuhrt zu einer starken Abnahme ihrer Hormonstapelung und Hormonkonzentration Die Verteilung des *Hormonjodes zwischen Schilddruse und peripherem Gewebe* ist dementsprechend zugunsten der Peripherie stark verschoben Wahrend normalerweise nur 15% des Gesamthormonjods in der Peripherie verteilt sind, findet man bei der Thyreotoxikose bis zu 61% in der Peripherie, den Rest in der Druse Riggs (259) gibt fur normale Verhältnisse 400 mg organisches Jod pro kg Schilddruse an, bei Hyperthyreose 91,7 mg Gutman und seine Mitarbeiter (322) errechneten ähnliche Verhältnisse Die Tatsache, daß die normale Schilddruse außerordentlich jodgierig ist und 85% des Gesamthormonjods des Organismus in sich stapelt, stellt eine Sicherung des Organismus gegen Hormonmangel, bzw exogenen Jodmangel dar, die eine kontinuierliche, stabile Hormonsecretion garantiert Diese Sicherung geht bei der Thyreotoxikose fast vollkommen verloren, ein Hormonvorrat ist kaum mehr vorhanden Die Klinik kennt den Umschlag der *Thyreotoxikose in das Myxodem* Vielleicht hängt dieser Umschlag mit den mangelnden Jodreserven der Druse zusammen

Seitdem von Muller (323) aus Bilanzrechnungen uber das Verhaltnis von Calorienzufuhr und Korpergewicht die *Stoffwechselsteigerung* von Basedowkranken gefunden

Der gesamte Verdauungstrakt zeigt eine stark herabgesetzte Motilität Gelegentlich kommt es zu Darmatonie Die Secretion der Verdauungsdrusen ist eingeschränkt der Speichel eingedickt und mengenmaßig verringert, der Magensaft sub oder anacide Die Leber ist wenn keine Komplikationen durch fruhere Krankheiten oder cardiale Dekompensationen auftreten nicht vergroßert und zeigt normale Funktionsproben Die Nierenfunktion geprult durch die Harnstoff oder Jodidclearance ist herabgesetzt In der Wasserbilanz spiegelt sich die oben bereits besprochene Wasserverschiebung wider

Der *Verlauf* der unbehandelten Krankheit ist langsam progredient Der Grundumsatz sinkt allmählich bis auf athyreote Werte unter —40% Das Korpergewicht nimmt zu die Korpertemperatur fallt ab In dieser Stoffwechsellage kann der Organismus jahrelang verharren Schließlich fallen die Patienten in einen vegetativen Zustand ohne jegliche Aktivitat Die Anorexie fuhrt zu allmahlichem Abbau korpereigener Bestände Dann kommt es zur Myxodemkachexie Cachexia thyreopriva und meistens infolge einer infektiosen Komplikation zum Coma und zum Exitus

Verlauf und Symptomatologie hängen vom Zustand des Organismus beim Beginn der Erkrankung ab Postpubertatsmyxodem und klimakterisches Myxodem unterscheiden sich deutlich wenn auch die Grundsymptome immer gleich sind Ausschlaggebend fur den Verlauf ist vielleicht die Große einer extrathyreoidalen Hormonsynthese Alter und Nebenerkrankungen spielen eine besondere Rolle Das postoperative Myxodem wird haufig von einer Unterfunktion der Nebenschilddrusen begleitet Die Symptomatik beider Mangelzustände uberlagert sich Besonders der Mineralstoffwechsel wird atypisch Fruhzeitig treten tetanische Erscheinungen auf Das sekundare Myxodem ausgelost durch Zerstorung der Hypophysentätigkeit unterscheidet sich vom primären Myxodem durch zusatzliche endocrine Symptome anderer Drusen

Die *Diagnose* kann klinisch bei ausgeprägterem Krankheitsbild schon auf Grund der äußeren Erscheinung des Patienten seiner Reaktionsfähigkeit im Gespräch und bei der Ausfuhrung kleiner Leistungen gestellt werden Haut und Haare sind charakteristisch verandert Eine ältere Photographie des Patienten hilft manchmal das krankhafte Außere des Menschen zu erkennen Nicht selten deckt die Anamnese eine Ursache auf Den korperlichen Veranderungen entspricht ein psychisches Bild das zwar in seiner Tendenz bei allen Kranken ähnlich ist das individuelle der Personlichkeit aber noch erkennen läßt

Die Untersuchung der Organe ergibt die typische Bradycardie die funktionellen Storungen des tragen Magendarmtrakts die Anämie Grundumsatz Cholesterin eiweißgebundenes Jod sowie die Radiojodteste bestätigen die Diagnose Wichtig sind die Gewichtskurve und das Verhalten der Korpertemperatur (die Patienten sind fast immer kalteempfindlich und schlafen nachts bei geschlossenem Fenster)

Differentialdiagnostisch muß das primäre Myxodem vom sekundaren Myxodem abgetrennt werden Das hypophysare Myxödem ist in den meisten Fällen durch Rontgenaufnahme der Sellagegend und die Prufung anderer hypophysarer Funktionen (Nebennierenrinde Pancreas Keimdrusen) nachweisbar

Da die meisten Myxodemsymptome unspezifisch sind ist ihre Beurteilung erschwert Der Grundumsatz kann auch bei Morbus Cushing Acromegalie Morbus Addison Nephrose Unterernährung herabgesetzt sein Hohe Serumcholesterinwerte kommen bei Diabetes mellitus Nephrosen und essentieller Hypercholesterinämie

und Brustmark, von Bein *und Armnerven, nach Splanchnicotomie, Vagotomie* nach Exstirpation des Ganglium stellatum bleiben bei verschiedenen Tieren die erhohte Bildung von Kohlensäure und der erhohte Sauerstoffverbrauch bei Hyperthyreose erhalten Bereits 1897 hat GEORGIEWSKY (331) gezeigt, daß auch am denervierten Herzmuskel die Thyroxintachycardie zu beobachten ist, eine Tachycardie, die dem Sauerstoffverbrauch proportional ist und auch nach Isolierung unverandert anhält In ähnlichen Versuchsanordnungen wurde später beobachtet, daß die Stoffwechselwirkung des Schilddrusenhormons am Herzmuskel auch nach Verletzung der Hisschen Bundel und des Sinusknotens nachgewiesen werden kann Auch an hyperthyreotischen Zellen kann der hohe Sauerstoffverbrauch durch Vergiftung des Warburgschen Atmungsfermentes gedrosselt oder vollständig unterbunden werden Das beweist, daß der vermehrte Sauerstoffverbrauch hyperthyreoter Organismen ein Ausdruck der gesteigerten Eisen Zellatmung ist

Die Steigerung des oxydativen Umsatzes ist von der *Nahrungszufuhr* unabhängig Sie bleibt im Hunger bestehen Der Körper verbrennt dann vermehrt eigene Substanz FRIEDRICH VON MULLER (323) hat bei Basedowkranken eine negative Stickstoffbilanz beobachtet Sie ist jedoch nicht obligatorisch, sondern hängt von der Hohe der Nahrungszufuhr sowie von der Große der Kohlenhydrat und der Fettdepots ab LAUTER (332) und KRAUSS (333) konnten nämlich zeigen, daß das Eiweiß nur so weit *wie es den gesteigerten energetischen Bedurfnissen entspricht, als Verbrennungssub*strat herangezogen wird KRAUSS (333) erzielte bei hyperthyreoten Patientinnen durch uberreiche calorische Fett und Kohlenhydratzufuhr das normale Stickstoffminimum und konnte damit beweisen, daß der Stickstoffbedarf bei Basedowkranken nicht erhoht ist, so lange genugend Fett und Kohlenhydrate als Verbrennungssubstrate verfugbar sind

Unter gesunden Ernahrungsbedingungen werden Kohlenhydrate als Glykogen sowie Fette als Verbrennungsreserven gestapelt Aus der Pathophysiologie des Hungerzustandes weiß man, daß unter Hungerbedingungen der Korper zunächst Kohlenhydrate dann Fett bzw mobiles Eiweiß zur Verbrennung heranzieht Auch bei der hyperthyreotischen Stoffwechsellage hängt der Anteil der drei Stoffgruppen an der Verbrennung von der Große der Nahrungszufuhr sowie der Kohlenhydrat und Fettdepots und gleichzeitig von der Hohe des Grundumsatzes, d h der Schwere des Krankheitsbildes, ab

Der unterschiedliche Anteil der Stoffgruppen an der Verbrennung laßt sich aus dem respiratorischen Quotienten, der Stickstoffbilanz und der Kreatinausscheidung ersehen Bei Hyperthyreose fand BANSI (1, 334) respiratorische Quotienten im Werte von 0,787—0 706, die fur eine Verbrennung von Fett und Eiweiß sprechen Die Kreatinausscheidung steht in direkter Beziehung zur Größe der Glykogendepots der Muskulatur und Leber BRENTANO (70) hat die Beziehungen quantitativ im Tierexperiment ... auch ... ots ... sie

calorisch nicht ausreichend ernahrt sind Auch aus anderen Tierexperimenten weiß man daß die Glykogenbestände bei Hyperthyreose schnell erschopft werden

Berechnet man aus dem von BANSI (1, 334) angegebenen respiratorischen Quotien... Annahme, daß ... u 30% ... jedoch

Die *Tagesdosis* muß über den Tag verteilt (20—25 γ Trijodthyronin pro Dosis) zugeführt werden. Man beginnt vorsichtig mit 20 γ Hormon pro Tag, steigert nach drei bis fünf Tagen und geht entsprechend der klinischen Besserung dann auf die Erhaltungsdosis über. GROSS und Mitarbeiter gaben in einem Fall neun Tage lang 20 γ, fünf Tage lang 40 γ, dann 80 γ i. m.; nach 22 Tagen war der Grundumsatz normalisiert. Bei Verwendung von Thyroxin (L-Thyroxin-Natrium) wird mit 50 γ begonnen, die perorale Erhaltungsdosis beträgt 0,1 bis 1,0 mg täglich (378, 379).

Das *Kriterium des Behandlungserfolges* ist vor allem die Besserung des klinischen Bildes: Haut, Stimme und Sprache; cardiale Symptome sprechen unmittelbar auf die Behandlung an. Halbquantitativ läßt sich der Fortschritt der Behandlung an der Wasserausscheidung (Gewichtsabnahme), der Stickstoffausscheidung, dem Blutcholesterin und dem Grundumsatz verfolgen, jedoch sprechen Cholesterin und Grundumsatz viel langsamer auf die Therapie an als die Wasserausscheidung und die allgemeine klinische Symptomatik (z. B. Stuhlgang). Die besten Zeichen für die Einstellung der Erhaltungsdosis sind das allgemeine Wohlbefinden, die Leistungsfähigkeit und das Verhalten des Patienten. Der euthyreote Zustand wird besonders bei älteren Personen häufig erst nach mehrmonatiger Behandlung erreicht. Die Verabfolgung der Erhaltungsdosis muß auf die Dauer *streng überwacht* werden. Leicht vergessen die Patienten das Hormon einzunehmen und fallen dann schnell in den Zustand myxödematöser Gleichgültigkeit zurück.

Praktisch wichtig ist die Frage der Schilddrüsentrockenpräparate und der künstlich jodierten Eiweißträger (z. B. Jodcasein). Das organisch gebundene Jod dieser Präparate setzt sich aus Hormonjod (Trijodthyronin und Thyroxin) und Nichthormonjod (Monojodtyrosin, Dijodtyrosin u. a.) zusammen. Das Konzentrationsverhältnis beider Gruppen ist bei den einzelnen Präparaten und auch bei den einzelnen Chargen nicht konstant. Da bei komplettem Myxödem nur das Hormonjod wirksam ist, sind die Präparate in ihrer Wirksamkeit nie gleichmäßig, wenn man den Gesamtjodgehalt zur Grundlage der Dosierung macht. Man muß sich also auf den Hormonjodgehalt beziehen, um exakt behandeln zu können. Der Hormonjodgehalt ist bei den üblichen Handelspräparaten nicht angegeben. Gewöhnlich werden die Präparate auf Grund ihrer Wirksamkeit im biologischen Test, die dem Hormonjodgehalt etwa proportional ist, konstant eingestellt. Als biologisches Bezugssystem werden Stoffwechseleinheiten oder auch Axolotl-Einheiten angegeben. Dabei entspricht 1 StE der Wirkung von 17,5 Axolotl-Einheiten sowie von 5 γ Thyroxin s. c. (1). Prinzipiell haben Trockenpräparate vor den isolierten Hormonen den Vorteil, im Sinne von Depotpräparaten langsamer zu wirken, weil der Organismus das Hormon aus der im Eiweiß gebundenen Form freimachen muß; die Zufuhr ist daher kontinuierlicher und damit physiologischer.

Neben der Hormonsubstitution, genügender Calorienzufuhr und genügender Vitaminversorgung darf die Behandlung von Nebenerkrankungen nicht vergessen werden. Das sekundäre Myxödem wird mit thyreotropem Hormon (im Rahmen einer Hypophysensubstitution) behandelt, jedoch nur dann, wenn die Schilddrüse noch funktionstüchtig ist. Ist das nicht mehr der Fall, dann muß das Schilddrüsenhormon in der gleichen Weise wie beim primären Myxödem substituiert werden.

Die Symptome des *Hypothyreoidismus im wachsenden Organismus* gleichen im Prinzip den Symptomen im Erwachsenenkörper. Sie haben ihre besondere Prägung

vom Normalen. Lediglich der Cholesterinspiegel im Serum ist gewöhnlich herabgesetzt. HURXTHAL (339) fand bei einem Grundumsatz von +66% (im Mittel) einen mittleren Cholesterinwert von 82 mg% (der niedrigste Wert 58 mg%). Die Phosphorlipoide sind nach BOYD und CONNELL (308) bei 43 Patienten auf im Mittel 125 mg% (normal im Mittel 195 mg%) herabgesetzt.

Ein Ausdruck für den hyperthyreoten Eiweißstoffwechsel ist die Konzentration der Serumeiweiße, sie ist in den meisten Fällen normal, in größeren Statistiken zeigt sich eine Tendenz in Richtung auf die untere Grenze der Norm (1). Verringerungen der Albuminfraktion wurden gefunden (2,65 g%, normal 3,74 g%). Der Stickstoff wird in der Hauptsache als Harnstoff ausgeschieden, jedoch fand KRECH (303) eine erhöhte Ausscheidung von Aminosäuren im Urin, die etwa parallel der Grundumsatzsteigerung ging.

von 0,4—0,5 mg% Kreatin im Serum die Substanz im Harn erscheint. Der Kreatinüberschuß kann entweder durch beschleunigte Synthese oder verzögerte Verwertung zustande kommen. Bei der Hyperthyreose findet man keine Beschleunigung der Synthese (SHORR und Mitarbeiter (309), THORN (340)). Man nimmt daher an, daß bei Hyperthyreose die Verwertung des Kreatins im Kreatinphosphat-ATP-System gestört ist. BUELL (341) hat gezeigt, daß der Phosphagengehalt des Herzens bei Kaninchen und Katzen unter Vergiftung mit Schilddrüsenhormon abnimmt. WANG (311) fand ebenfalls, daß der Kreatin- und Kreatinphosphatgehalt im hyperthyreotischen Kaninchenmuskel herabgesetzt ist. Von verschiedener Seite wurde angegeben, daß die Kreatinkonzentration beim Basedow in Leber, Muskel und Herz abnimmt. Bei Belastungstesten mit 1 g Kreatin werden bei hyperthyreoten Bedingungen etwa 58% Kreatin retiniert (normalerweise 70—80%) (309). Wahrscheinlich wird wesentlich weniger Kreatin durch ATP in Kreatinphosphat übergeführt als normalerweise. Von verschiedener Seite (S. 176) wurde gezeigt, daß in den Mitochondrien hyperthyreoter Tiere (von Leber, Niere, Zwerchfell) die oxydative Synthese von Adenosintriphosphat (in Kopplung mit der Kreatinphosphatsynthese) herabgesetzt ist. Damit wird entsprechend weniger Kreatin als Kreatinphosphat gebunden.

Der erhöhte oxydative Umsatz bei hyperthyreoter Stoffwechsellage zeigt sich bilanzmäßig in vermehrter freiwerdender Energie. Die Energie wird in *celluläre Arbeit* (physikalische und chemische Arbeit) sowie schließlich *Wärme* umgesetzt. CHARCOT (318) hat an einem seiner Patienten, der typische Basedowsymptome zeigte, Temperaturen von 38°, abends etwa 38,6°, beobachtet. Die Temperaturerhöhung bei Hyperthyreose ist von vielen Seiten bestätigt worden. Bei schwerer Thyreotoxikose findet man Temperaturen bis zu 40—41°C (ante mortem). Die üblichen Begleiterscheinungen des Fiebers konnte schon CHARCOT (323) beim Basedow nicht nachweisen. Die vermehrte Wärmebildung bei Hyperthyreose wird durch eine vermehrte Wärmeabgabe im Rahmen der Wärmeregulation weitgehend kompensiert. Erst bei schweren Fällen steigt die Temperatur merklich an.

Die Größe der cellulären Arbeit ist im Falle der Muskelarbeit meßbar. Schon frühzeitig wurden Messungen über die Beziehungen zwischen oxydativem Umsatz und Muskelarbeit angestellt. Der Basedowkranke braucht mehr Energie, um eine Arbeit zu leisten als eine normale Person. VON MÜLLER (323) beobachtete 100%

Wie bei der Hypothyreose stellt sich bei der Hyperthyreose die Frage, ob die Transportfunktion des Kreislaufes für den Sauerstoff ausreicht Die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes ist normal (354) Die Lungenfunktion ist nicht gestört Das Blut ist nur in späten Stadien der Erkrankung anämisch Die gemischte arteriovenose Differenz ist mit 3 8 Vol% als normal anzusehen (354) Die in der Literatur vorliegenden Daten für die Sauerstoffversorgung des Splanchnicus (Leber)gebietes sowie des Hirns zeigen eine ausreichende Versorgung dieser Bereiche an Hypoxische EEG Veränderungen sind nicht bekannt Der Herzmuskel scheint auch bei Belastung ausreichend mit Sauerstoff versorgt zu sein Angina pectoris Beschwerden sind selten die EKG Veränderungen sind nicht im Sinne einer Hypoxie zu deuten Bei normalem Sauerstoffgehalt der Atmungsluft treten also keine Sauerstoffmangelsymptome auf und man muß annehmen, daß die Sauerstoffversorgung bei normalem Barometerdruck ausreicht Gegenüber äußerem Sauerstoffmangel (Höhenluft, Kohlenmonoxydvergiftung) sind allerdings hyperthyreote Organismen sehr empfindlich

Die Leistungen der *Leber* sind bei der Hyperthyreose fast regelmäßig eingeschränkt Von den verschiedenen Funktionsproben fallen die Hippursäure und Galactoseprobe positiv aus Diese Proben sind von besonderem pathogenetischem Interesse, da sie enzymchemisch zu übersehen sind (S 165) Die gestörte Energieproduktion bei der Hyperthyreose macht sich hier an Einzelreaktionen bemerkbar Bemerkenswert ist die gestörte Prothrombinsynthese, die als Eiweißsynthese Energien erfordert, die unter den Bedingungen der Entkopplung nicht mehr optimal zur Verfügung gestellt werden Die Leistungen der Leber werden schließlich durch den Glykogenmangel und den durch die negative Stickstoffbilanz häufig vorhandenen Eiweißmangel zusätzlich beeinträchtigt

Die Organe und der Kreislauf adaptieren sich an die erhöhte Beanspruchung aber [illegible]

geht unter anderem hervor, daß das Neurovegetativum nicht obligatorisch übererregt und damit von Einfluß auf das klinische Bild zu sein braucht In diesem Zusammenhang kann auch die seit langem bekannte Überempfindlichkeit hyperthyreoter Individuen gegenüber Adrenalin (siehe RAAB (355)) gesehen werden Der Wirkungsmechanismus dieser Sensibilisierung ist nicht bekannt

Beim Fortschreiten der Erkrankung steigen Grundumsatz und Wärmebildung sowie Substratverbrauch mehr und mehr an Vitaminmangel führt zu Avitaminosen Sekundäre Komplikationen von seiten einzelner Organe kommen schließlich hinzu Der extreme Zustand der hyperthyreotischen Stoffwechsellage wird klinisch als *thyreotoxische Krise (Basedowcoma)* abgegrenzt Dabei entwickelt sich die Grundumsatzsteigerung oft auch aus einem latenten oder nur leicht manifesten Vorstadium Man findet die höchsten Temperatur und Grundumsatzsteigerungen zugleich akute Insuffizienzen von Herz Leber, Magendarmkanal, Nervensystem Nebennierenrinde u a

Klinik der Hyperthyreosen

[illegible] *[Base]dowsche Krankheit* [illegible] [Fra]uen häufiger als bei [illegible] [di]e dritte und vierte

hat, wissen wir, daß das Schilddrüsenhormon die Größe des Stoffwechsels beeinflußt. Die Grundlage dieser Stoffwechselsteigerung ist der erhöhte Umsatz der cellulären Oxydation. Wenn man das Verhalten der einzelnen Glieder der allgemeinen Bilanzgleichung der cellulären Oxydationen

Verbrennungssubstrat + Sauerstoff = Kohlendioxyd + Wasser + Stickstoffschlacke + Energie (Wärmebildung und cellulare Arbeit)

unter den Bedingungen einer Hyperthyreose mißt, findet man, daß der kranke Organismus schneller als der normale Organismus Stoffwechselsubstrate und Sauerstoff verbraucht sowie Kohlendioxyd, Wasser und Stickstoffschlacken produziert. Der Gesamtumsatz ist gesteigert. MAGNUS LEVY (51) fand die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureabgabe beim Hyperthyreoidismus. Die Größe der Sauerstoffaufnahme bzw. der Kohlensäureabgabe unter Ruhebedingungen (d. i. der Grundumsatz) ist ein Maß für die Schwere der Erkrankung. Die Stoffwechselsteigerung ist eine Folge der Überschüttung des Organismus mit Schilddrüsenhormon. Man kann sie experimentell durch Verfütterung von Schilddrüsengewebe oder reinem Schilddrüsenhormon erzeugen. Sie ist am ganzen Tier sowie an isolierten Gewebeteilen, am Organbrei und in der Mitochondrienfraktion der Zellen unter hyperthyreotischen Bedingungen zu beobachten. Der *Sauerstoffverbrauch* des Splanchnicus-Gebietes (einschließlich Leber) (324), des isolierten, mit Blut durchströmten Hinterbeins des Hundes (EULER) (325) sowie des isolierten, arbeitenden Rattenherzens (326) ist nach Gabe von Schilddrüsenhormon erhöht. In gleicher Weise reagieren Leber, Skelett- und Herzmuskulatur, Zwerchfellmuskulatur, Haut, Knochenmark, Niere und Lunge verschiedenster Laboratoriumstiere unter hyperthyreotischen Bedingungen mit gesteigertem Sauerstoffverbrauch.

Es ist nicht sicher, ob die Milz, die lymphatischen Gewebe, die Sexualorgane und das Nervensystem an dem vermehrten Sauerstoffverbrauch beteiligt sind (BARKER) (262). Die Frage der Beteiligung des Nervensystems ist von besonderer Bedeutung. SCHEINBERG (327) sowie die Arbeitsgruppe um KETY (328) haben nach der Methode von KETY und SCHMIDT gefunden, daß bei hyperthyreotischen Patienten der cerebrale Sauerstoffverbrauch normal ist und nicht mit dem Verhalten des Grundumsatzes parallel geht. BARKER und seine Mitarbeiter (262) sowie HOEXTER (329) fanden an Hirnpräparationen hyperthyreotischer Ratten keinen erhöhten Sauerstoffverbrauch. (Dagegen findet man bei Hirnpräparationen hypothyreotischer Tiere einen erniedrigten Sauerstoffverbrauch, der durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon auf normales Niveau gebracht werden kann.) SCHEINBERG (327) hat die Ansicht geäußert, daß das Hirn normalerweise mit maximalem Sauerstoffumsatz arbeitet, der nicht weiter vergrößert werden kann, so daß im Falle der Hyperthyreose keine weitere Steigerung des Sauerstoffverbrauches zu erwarten ist. Gegen diese Ansicht spricht, daß nach Gabe von Epinephrin sowie nach Muskelarbeit in vivo eine Steigerung des cerebralen Sauerstoffverbrauches gefunden wird (330). Über den Sauerstoffverbrauch des peripheren Nervensystems liegen keine Angaben vor. Am Nervus vagus des Hundes hat man signifikante Steigerungen des Sauerstoffverbrauches unter der Wirkung von Thyroxin gefunden. NETTER (17) hat berechnet, daß der Mensch bei maximal gereizter Nervensubstanz täglich nur 7 Cal mehr umsetzen würde als normalerweise. Der Erregungszustand des Nervensystems trägt also nicht zur Grundumsatzerhöhung bei. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs der verschiedenen Organe ist unabhängig vom Nervensystem. Dafür spricht, daß der Sauerstoffverbrauch auch nach Isolierung der Organe vom Nervensystem erhöht bleibt. Nach Durchtrennung von Hals-



Abb 51 *Typische Struma und Exophthalmus bei einer Hyperthyreose 23 Jahre G U + 6 %*
(Fall der Medizinischen Poliklinik der Universitat Munchen)

auf einem odematosen Fettgewebssockel im retrobulbaren Raum fixiert (Abb 51) Weitere Augensymptome sind die Konvergenzschwache (MOBIUS) das Zuruckbleiben des Oberlides bei Abwartsbewegung des Bulbus (GRAEFE) der seltene Lidschlag (STELLWAG), das Glanzauge (ROSENBACH), das Lidodem (CHVOSTEK) (1) Die typischen Augensymptome machen die Diagnose der Krankheit oft schon beim Anblick des Patienten moglich Der starre erschreckte Ausdruck der Augen ist fur den Beobachter eindrucksvoll Die Patienten klagen uber Fremdkorpergefuhl Photophobie und Tranenfluß Conjunctivitis Ulcerationen der Hornhaut und Blepharitis komplizieren das Bild Die Starke des Protrusio bulbi geht der Schwere der Erkrankung nicht parallel und uberschreitet gewohnlich ein gewisses Maß nicht Ist die Protrusio progredient so daß conjunctivale und corneale Komplikationen auftreten und das Auge gefahrden spricht man von einem *malignen Exophthalmus* Die Pathogenese des Exophthalmus ist nicht geklart Man nimmt an daß er durch ein hypophysares Prinzip hervorgerufen wird Dafur sprechen die Besserung des malignen Exophthalmus nach Hypophysenbestrahlung sowie die experimentelle Erzeugung des Exophthalmus im Tierversuch durch Injektion von thyreotropem Hormon (306) Da jedoch das thyreotrope Hormon noch nicht in kristallisierter Form isoliert ist konnten auch Begleitstoffe anderer Konstitution im Tierexperiment den Exophthalmus hervorrufen Die Augensymptome sind beim Morbus Basedow durchaus nicht obligatorisch Andererseits gibt es das seltene Krankheitsbild des isolierten malignen Exophthalmus ohne Hyperthyreose

Zur klassischen Merseburger Trias gesellt sich fast immer der feinschlägige Tremor (beim Spreizen der Finger sichtbar) und die gesteigerte allgemeine Erregbarkeit Die vasomotorische Erregbarkeit Sehenreflexe und Darmmotilität (haufige Diarrhoen) sind gesteigert Die Patienten schlafen schlecht sind psychisch labil leicht erregbar und fallen in Depressionen in Euphorie Erregungszustände manchmal schließlich in Psychosen

Die Haut ist weich warm und gut durchblutet Sie zeigt manchmal kloasmaähn

n sind meist
mperatur ist
zugen kuhle
uhe und bei

Anstrengung wird uber Schwäche und schnelle Ermudbarkeit geklagt

Das Blutbild ist unauffallig Gelegentlich besteht Blutungsneigung infolge Prothrombinmangel Der Magensaft ist zunachst hyper spater anacide Bei starker Abmagerung findet man osteoporotische Veranderungen

Je nach dem individuellen Verlauf treten die Symptome der einzelnen Organe mehr oder weniger stark hervor Die Adynamie, die Herzbeschwerden mit Insuffizienz

hat, wissen wir, daß das Schilddrüsenhormon die Größe des Stoffwechsels beeinflußt. Die Grundlage dieser Stoffwechselsteigerung ist der erhöhte Umsatz der cellulären Oxydation. Wenn man das Verhalten der einzelnen Glieder der allgemeinen Bilanzgleichung der cellulären Oxydationen

Verbrennungssubstrat + Sauerstoff = Kohlendioxyd + Wasser + Stickstoffschlacke + Energie (Wärmebildung und celluläre Arbeit)

unter den Bedingungen einer Hyperthyreose mißt, findet man, daß der kranke Organismus schneller als der normale Organismus Stoffwechselsubstrate und Sauerstoff verbraucht sowie Kohlendioxyd, Wasser und Stickstoffschlacken produziert. Der Gesamtumsatz ist gesteigert. MAGNUS LEVY (51) fand die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureabgabe beim Hyperthyreoidismus. Die Größe der Sauerstoffaufnahme bzw. der Kohlensäureabgabe unter Ruhebedingungen (d. i. der Grundumsatz) ist ein Maß für die Schwere der Erkrankung. Die Stoffwechselsteigerung ist eine Folge der Überschüttung des Organismus mit Schilddrüsenhormon. Man kann sie experimentell durch Verfütterung von Schilddrüsengewebe oder reinem Schilddrüsenhormon erzeugen. Sie ist am ganzen Tier sowie an isolierten Gewebeteilen, am Organbrei und in der Mitochondrienfraktion der Zellen unter hyperthyreotischen Bedingungen zu beobachten. Der *Sauerstoffverbrauch* des Splanchnicus-Gebietes (einschließlich Leber) (324), des isolierten, mit Blut durchströmten Hinterbeins des Hundes (EULER) (325) sowie des isolierten, arbeitenden Rattenherzens (326) ist nach Gabe von Schilddrüsenhormon erhöht. In gleicher Weise reagieren Leber, Skelett- und Herzmuskulatur, Zwerchfellmuskulatur, Haut, Knochenmark, Niere und Lunge verschiedenster Laboratoriumstiere unter hyperthyreotischen Bedingungen mit gesteigertem Sauerstoffverbrauch.

Es ist nicht sicher, ob die Milz, die lymphatischen Gewebe, die Sexualorgane und das Nervensystem an dem vermehrten Sauerstoffverbrauch beteiligt sind (BARKER) (262). Die Frage der Beteiligung des Nervensystems ist von besonderer Bedeutung. SCHEINBERG (327) sowie die Arbeitsgruppe um KETY (328) haben nach der Methode von KETY und SCHMIDT gefunden, daß bei hyperthyreotischen Patienten der cerebrale Sauerstoffverbrauch normal ist und nicht mit dem Verhalten des Grundumsatzes parallel geht. BARKER und seine Mitarbeiter (262) sowie HOEXTER (329) fanden an Hirnpräparationen hyperthyreotischer Ratten keinen erhöhten Sauerstoffverbrauch. (Dagegen findet man bei Hirnpräparationen hypothyreotischer Tiere einen erniedrigten Sauerstoffverbrauch, der durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon auf normales Niveau gebracht werden kann.) SCHEINBERG (327) hat die Ansicht geäußert, daß das Hirn normalerweise mit maximalem Sauerstoffumsatz arbeitet, der nicht weiter vergrößert werden kann, so daß im Falle der Hyperthyreose keine weitere Steigerung des Sauerstoffverbrauches zu erwarten ist. Gegen diese Ansicht spricht, daß nach Gabe von Epinephrin sowie nach Muskelarbeit in vivo eine Steigerung des cerebralen Sauerstoffverbrauches gefunden wird (330). Über den Sauerstoffverbrauch des peripheren Nervensystems liegen keine Angaben vor. Am Nervus vagus des Hundes hat man signifikante Steigerungen des Sauerstoffverbrauches unter der Wirkung von Thyroxin gefunden. NETTER (17) hat berechnet, daß der Mensch bei maximal gereizter Nervensubstanz täglich nur 7 Cal mehr umsetzen würde als normalerweise. Der Erregungszustand des Nervensystems trägt also nicht zur Grundumsatzerhöhung bei. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs der verschiedenen Organe ist unabhängig vom Nervensystem. Dafür spricht, daß der Sauerstoffverbrauch auch nach Isolierung der Organe vom Nervensystem erhöht bleibt. Nach Durchtrennung von Hals-

chronisch subfebrile Krankheiten Hier sind weniger die vom Gesamtstoffwechsel beherrschten Symptome wichtig (Tachycardie und Grundumsatzerhöhung sind auch Fiebersymptome!) als vielmehr die von der Schilddrüse ausgehenden · die Struma, der Exophthalmus und die Beschleunigung des Jodkreislaufes Die Einordnung der sog Basedowoide („Basedowschwips", „vegetative Labilität") kann Schwierigkeiten machen Ist der Jodkreislauf normal, dann handelt es sich nicht um Hyperthyreosen

[illegible]

umsatzerhöhungen Diese erhöhten Umsatzwerte sind keine echten Steigerungen des oxydativen Ruheumsatzes, sondern als funktionelle Mehrleistung infolge erhöhtem reflektorischem Muskeltonus auf den Ruheumsatz aufgepfropft In ihrem Kreislaufverhalten werden diese Patienten der hypertonen Regulationsstörung zugeordnet Bei cardialer Leistungssteigerung finden sich die Symptome der Hypercirculation (Mechelke und Nusser (374))

Die *Behandlung* der Hyperthyreosen kann nur symptomatisch sein, da man den primären Anstoß zur Krankheitsentstehung nicht kennt Der *therapeutische* Eingriff in den *Jodkreislauf* ist zunächst das Mittel der Wahl Theoretisch kann der Jodkreislauf am peripheren Wirkungsort, in der Schilddrüse, oder auch auf dem Wege über die endokrine Hypophysen Schilddrüsenkopplung beeinflußt werden Die Hemmung der peripheren Hormonwirkung durch Hormonantagonisten hat vorläufig noch rein wissenschaftliches Interesse (S 176) Die Beeinflussung des Jodkreislaufes in der Schilddrüse wird praktisch durch *operative*, *physikalische* oder *biochemische* Maßnahmen durchgeführt Die gleichzeitige Kontrolle der thyreotropen Hypophysenaktivität hat sich als brauchbare unterstützende Maßnahme bewährt Die Beeinflussung des Jodkreislaufes mit diesen Mitteln führt in den meisten Fällen zu z T recht drastischer Besserung des Krankheitsbildes und schließlich zur Besserung des Energiehaushaltes

Die *operative* und *physikalische* Beeinflussung des Jodkreislaufes hat die Reduktion des aktiven Schilddrüsengewebes zum Ziel Die Operation beseitigt meistens den größten Teil des Schilddrüsengewebes und läßt zur Erhaltung einer normalen Hormonproduktion einen Rest Gewebe zurück Die physikalische Behandlung besteht in der Zufuhr von Radiojodid (^{131}J, 100—250 μC pro Gramm Drüse (379, 380)) welches in der Schilddrüse gleich dem natürlichen Jodisotop gespeichert wird und dort durch die Wirkung seiner Strahlung die Funktion des Gewebes reduziert Die Wirkungsweise beruht daher auf dem gleichen Prinzip wie die früher bereits zur Schilddrüsenbehandlung verwandte Röntgenbestrahlung Die Voraussetzung für die Behandlung ist eine ausreichende Jodavidität der Schilddrüse Ist eine Schilddrüse durch therapeutische oder diagnostische Jodzufuhr (Lugolsche Lösung Dijodtyrosin, Biliselektan, Perabrodil usw) beladen oder durch Thyreostatica blokkiert, so nimmt sie unter Umständen für Monate nur noch wenig Jod auf, und die Zufuhr von therapeutischen Dosen von Radiojod wird sinnlos, da es nicht in ausreichender Menge an den Wirkungsort gelangt Solche Fälle schränken also die Behandlung mit Radiojod ein Der Vorteil der Behandlung ist die streng lokalisierte Bestrahlung und ihre einfache Applikation Ihr Nachteil liegt in der schwierigen Dosierungsberechnung da die Strahlenempfindlichkeit des Gewebes nicht exakt vorausgesagt werden kann Grundlagen der Dosisberechnung sind Schilddrüsengewicht (durch Schätzung fest gestellt) sowie Speicherungsgrad und Verweildauer von Radiojod (nach Untersuchung mit einer Spurendosis errechnet) Typische Basedowstrumen sprechen in kurzer Zeit gut auf die Behandlung an (259) Toxische Knotenkröpfe sind resistenter (259) Über

negativ, so treten die Eiweißkorper in der Verbrennung an die Stelle der Kohlenhydrate. Bei hoheren Grundumsatzwerten fand BANSI (1, 334) einen respiratorischen Quotienten bis zu 0,700. Unter diesen Bedingungen durfte bei negativer Stickstoffbilanz das Fett die Verbrennung zu 80—100% bestreiten, den Rest die Eiweißkorper. Im allgemeinen wird man bei unbehandelten Basedowpatienten mit mittleren Grundumsatzerhohungen (30—50%) annehmen durfen, daß die Kohlenhydratreserven erschöpft sind, die korpereigenen Eiweiße in geringem Maße abgebaut werden und der Hauptbedarf der Verbrennung von Fett gedeckt wird.

Klinisch haben diese Daten ihr Aquivalent in dem Verschwinden der subcutanen Fettdepots, des Korpereiweißes (vor allem des Muskelproteins) und damit der allgemeinen Abmagerungstendenz. In nicht zu schweren Fällen konnen die Gewichtsabnahme und der Stickstoffverlust durch erhohte Zufuhr (zwangsweise!) von Eiweißen, Kohlenhydraten und Fetten ausgeglichen werden.

Die Bedeutung des Aneurins für die Reaktionen des Citronensäurecyclus wurde bereits erortert (S. 150). Bei hyperthyreoter Stoffwechsellage kann, wenn ein Aneurinmangel eintritt, durch Mangel an Cyclusintermediaten der Sauerstoffverbrauch sinken.

Die endogene Wasserbildung ist, entsprechend der gesteigerten Oxydation, erhoht. Die exogene Wasserzufuhr wird durch den Wassergehalt der Nahrung und der Getranke bestimmt und ist im Rahmen des erhohten Nahrungs- und Trinkbedurfnisses des Basedowpatienten vergroßert. Bei fortgeschrittenen Hyperthyreosen hat man klinisch den Eindruck eines Wasserverlustes: der Wassergehalt von Haut und Muskulatur nimmt ab. Mit dem Eiweißverlust verliert der Korper Hydrationswasser. Die renale Wasserausscheidung durfte insgesamt vergroßert sein. Die extrarenale Ausscheidung durch Perspiratio sensibilis und insensibilis ist beim Morbus Basedow erhoht. DUBOIS (335) fand eine vermehrte Wasserabgabe durch Lunge und Haut und berechnete etwa 40 g Wasserverlust pro Stunde beim Basedowkranken. Die beim Morbus Basedow erhohte Schweißbildung tragt zur Wasserabgabe bei. CZIKE und SZEL (336) sowie JORES (337) fanden gleichfalls außerordentlich hohe Wasserverluste durch Verdunstung. Im allgemeinen durfte die Gesamtwasserbilanz zunachst ausgeglichen sein und erst im fortgeschrittenen Stadium negativ werden.

Der *Kohlenhydratstoffwechsel* bei der Hyperthyreose ist entsprechend dem erhohten Bedarf an Verbrennungssubstraten verändert. Die Glykogenspeicher sind entleert. Wird Glucose von außen zugefuhrt, so steigt der respiratorische Quotient, da die

normalen Bedingungen (338). Die Beziehungen zwischen der Hyperthyreose und dem Diabetes mellitus beruhen moglicherweise auf diesem Phänomen. Der Ablauf der Glucosetoleranzkurve ist bei der Hyperthyreose uncharakteristisch. Er ist bei peroraler Gabe der Testdosis durch die beschleunigte intestinale Resorption, je nach der Schwere der Erkrankung verlängert und erhoht. Die Galactosebelastungskurve ist bei peroraler Zufuhr ebenfalls stärker ausgeprägt. Nach intravenoser Zufuhr findet man in den meisten Fällen normale Werte.

Während bei Hypothyreose Verschiebungen im Lipoidstoffwechsel ausgeprägt sind, findet man bei Hyperthyreose zwar eine Tendenz der Lipoide, besonders des Cholesterins, zu niederen Konzentrationen, jedoch keine so ausgeprägten Abweichungen

Nebenwirkung. Der durch die Hemmung der Hormonsynthese hervorgerufene periphere *Hormonmangel führt zu einer Überproduktion von thyreotropem Hormon*, das die Vermehrung des Schilddrüsengewebes anregt. Obwohl die Schilddrüse „leergeschlagt", kein Hormon produzieren kann, werden die Blutversorgung sowie die funktionelle anatomische Oberfläche weiter (kropfig) vergrößert. Wegen der Blutungsgefahr wird daher eine mit Thioamidverbindungen vorbehandelte Drüse von den Chirurgen zur Operation abgelehnt. Von der großen Gruppe der wirksamen Thioamidverbindungen hat sich zunächst ein Thioharnstoffderivat, das Propylthiouracil, zur Behandlung am besten eingeführt. Bei der weiteren Entwicklung der Stoffe fanden STANLEY und ASTWOOD (362) 1949 in den Mercaptoimidazolen neue thyreostatische Verbindungen, unter denen das 1-Methyl-2-mercaptoimidazol bei geringerer kropferzeugender Wirkung etwa 100mal wirksamer (hinsichtlich der Hemmung der Radiojodaufnahme durch die menschliche Schilddrüse) ist als Thiouracil. Es erfährt neben dem Mercaptobenzimidazoldimethylol weite klinische Anwendung.

Die Dosierung der Thioamidverbindungen ist regional in Abhängigkeit von der Ernährung und individuellen Empfindlichkeit etwas verschieden. Man beginnt die Behandlung mit 40—80 mg (höchstens 100 mg) 1-Methyl-2-mercaptoimidazol oder 100—400 mg Propylthiouracil und fährt damit solange fort, bis die klinischen Befunde normalisiert sind. Anschließend geht man auf kleine Erhaltungsdosen über, die unter *Umständen monate- bis jahrelang beibehalten werden müssen (10—20 mg* des Imidazolderivats, 50—100 mg Propylthiouracil).

Die Gefahr der Thioamidverbindungen liegt in ihren Nebenwirkungen. Es treten Haut-, Schleimhaut- und Knochenmarksstörungen auf. Bei der Behandlung mit der *Thioharnstoffreihe sind letal verlaufende Agranulocytosen beobachtet worden*. HIMSWORTH und TROTTER (363) haben 1947 9281 Fälle zusammengestellt, von denen 207 Patienten an Agranulocytose, davon ein Viertel tödlich, erkrankten. Auch mit den Imidazolpräparaten sind derartige Nebenwirkungen beobachtet worden (364). *Die Anwendung der Mittel bei Schwangerschaft* wird von ASTWOOD für harmlos gehalten (365).

Die Pathogenese der Nebenwirkungen beruht möglicherweise darauf, daß die Thiouracile Strukturanaloga des Uracils sind, das ein Bestandteil von Nucleotiden und Ribonucleinsäure ist. Es konnte gezeigt werden, daß Thiouracil enzymatisch in Mononucleotide eingebaut werden kann (366), die Synthese von Nucleotiden mit einer falschen Base also möglich ist. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, daß das Knochenmark mit seinem großen Zellumsatz von den Nebenerscheinungen am meisten betroffen wird. Ein weiterer Hinweis auf die Beeinflussung synthetischer Vorgänge durch Thiouracil liegt in den Befunden von ROCHE und Mitarbeitern (367), daß bei behandelten Tieren nicht nur die Hormonsynthese beeinflußt wird, sondern die Globulinsynthese in der Schilddrüse zu qualitativ veränderten Proteinen führt. Die enge Beziehung zwischen den Nucleinsäuren und der Eiweißsynthese macht es verständlich, daß Uracile auch die Eiweißsynthese beeinflussen können. Über die Biochemie der Nebenwirkungen von Imidazolderivaten kann man sich noch keine Vorstellungen machen.

PLUMMER hat die Behandlung der Thyreotoxikose mit hohen Joddosen (6 mg Jodid und mehr) eingeführt. Dabei kommt es zu einem Stillstand der Hormonsecretion und zu einer Stapelung des Hormons in der Schilddrüse. Das Kolloid nimmt zu (die Schilddrüse wird fühlbar kleiner und fester!), die hyperaktive Schilddrüse wird beruhigt und die lokalen Symptome gehen zurück, die Durchblutungsgröße nimmt ab

ergographisch die Reduktion der Muskelkraft. BOOTHBY und Mitarbeiter (342) fanden, daß bei vierzehn Basedowkranken der Energiebedarf für eine Arbeit (Gehen) gegenüber normalen Personen verdoppelt war. Der Wirkungsgrad der Muskelarbeit ist also verschlechtert. Nach Arbeit geht der Milchsäurespiegel im Blute trotz des hohen oxydativen Substratverbrauchs beim Basedowkranken nur verlangsamt auf normale Werte zurück.

BANSI (1) hat darauf hingewiesen, daß die motorische Unruhe von KOMMERELL (343) besonders herausgestellt, mit dem schlechten Wirkungsgrad der Muskelarbeit in keiner Beziehung steht. Sie mag zusätzlich Energie beanspruchen und für eine entsprechende Wärmebildung verantwortlich sein. Extrapoliert man jedoch den vor allem auf reflektorischer Muskeltonussteigerung (Tonusarbeit) beruhenden Energieverbrauch, so bleibt ein erhöhter Grundumsatz bestehen (344, 345). Schließlich gibt es hyperthyreoide Patienten, die bei erhöhtem Grundumsatz die Tonussteigerung nicht aufweisen (344).

Die Leistungsfähigkeit der *Kreislauforgane* ist durch den gestörten cellulären Energiehaushalt erheblich beeinträchtigt. Der *Herzmuskel* arbeitet unökonomisch. Im Tierversuch ist in situ sowie am isolierten Präparat der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels in der Ruhe erhöht. Unter dieser Bedingung wird die Größe der Herzleistung vor allem durch die charakteristische Tachycardie bestimmt. Der Entstehungsmechanismus der Tachycardie ist nicht bekannt. Man findet Ruhefrequenzen zwischen 80—130 Schlägen pro Minute (346). Die Tachycardie ist unabhängig vom Nervensystem, zeigt keine respiratorische Arrhythmie und bleibt im Schlafe bestehen. Da das Schlagvolumen normal ist (347), ist das Minutenvolumen von der Frequenz abhängig. Das thyreotoxische Herz wirft in der Minute Volumina von 5—11 l/m² Körperoberfläche (normal 3—4 l/m² Körperoberfläche) aus (349). Einer Grundumsatzsteigerung von 35% entspricht im Durchschnitt eine Minutenvolumensteigerung von 45% (348). Die hohen Minutenvolumen sind die Reaktion des Herzens auf den hohen Sauerstoffbedarf der Peripherie. Eine Leistungssteigerung des Herzens bei Belastungen geschieht durch weiteren Frequenzanstieg, wobei die Leistungsgrenze schnell erreicht und somit die Leistungsreserve stark eingeschränkt ist.

Der *periphere Kreislauf* wird durch die Hypercirculation beherrscht. Die Blutumlaufgeschwindigkeit ist erhöht (352). Der periphere Widerstand ist mit Ausnahme von Hirn (353), Lunge und Leber (354) erniedrigt. Die circulierende Blutmenge ist normal oder etwas vermehrt (350, 351). Die Blutverteilung wird durch die Organe, die an der Umsatzsteigerung am meisten teilnehmen, sowie durch die Abführung großer Blutmengen an die Schilddrüse bestimmt. Die Durchblutung von Muskulatur, Haut (Wärmeleitung!), Niere, Lunge und Schilddrüse ist stark erhöht. Für die Entstehung *der Hypercirculation sind nicht nur der erhöhte Sauerstoffbedarf*, sondern auch der vermehrte Substratbedarf und die Anforderungen der Wärmeregulation verantwortlich zu machen.

Für normale Herz- und Skelettmuskelarbeit ist ein normales Elektrolytmilieu Vorbedingung. Das energetische Defizit bei hyperthyreotischer Stoffwechsellage scheint sich auch in einer Schädigung dieser Zellfunktion bemerkbar zu machen. Man findet hohe extracelluläre Kaliumkonzentrationen (umgekehrt beim Myxödem) und eine verminderte intracelluläre Bindung von Kaliumionen. Dieser intracelluläre Kaliumionenmangel ist neben dem latenten Mangel an energiereichem Phosphat ein weiterer Grund für Adynamie und unzureichende Herzleistung.

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

1 BANSI, H W Jod Kunstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und

and Jodine Metabolism Annual Rev Biochem 23 (1954), 481 — 8 STEPP, W, KUHNAU J und SCHROEDER, H Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 7 Auflage, 1 Band Stuttgart 1952 — 9 VANNOTTI, A Die B Vitamine In LANG SCHOEN Die Ernahrung S 491 Heidelberg 1952 — 10 ZELLWEGER, H, und ADOLPH, W H Vitamine und Vitaminkrankheiten In Handbuch der inneren Medizin, 4 Auflage, 6 Band, 2 Teil, S 687 Heidelberg 1954

Einzeldarstellungen

11 THANNHAUSER, S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten

ient de la nutri
14 MEYERHOF
ances Enzymol
— 17 NETTER
ics in Physical

Chemistry Baltimore 1948 — 19 BURK, O Proc Roy Soc, London, Biol Sc 104 (1929) 153 — 20 BUCHER, T Advances Enzymol 14 (1953), 1 — 21 STERN, J R, OCHOA, S und LYNEN, F J Biol Chem 198 (1952) 313
nungswerte, Ausnutzung und Kostmasse In
Physiologie, 5 Band, S 174 1929 — 23 ATW
497 — 24 BENEDICT, F G In LUSK, G The Science of Nutrition
25 MICHAELIS, L Oxydations Reduktionspotentiale Berlin 1935, Theory of Oxidation Reduction In The Enzymes, 2 Band, 1 Teil, S 1 New York 1951 — 26 BREDIG, G Zschr Elektrochem 4 (1898) 514, 4 (1898) 544 — 27 SINGER, T P, und KEARNEY, E P Advances Enzymol 15 (1954) 79 — 28 RACKER E Physiol Rev 35 (1955) 1 — 29 HOGNESS

und NITZ LITZOW, D
und STRUEF, R Biochem Zschr 326 (1954), 24, MARTIUS, C Biochem Zschr 326 (1954) 26 — MARTIUS, C Ber Physiol 172 (1954), 157 — 42 HUMMEL, J P Fed Proc 6 (1947), 263 — 43 MARTIUS C, und HESS B Arch Biochem Biophysics 33 (1951), 486

ances Enzymol
NEY F
atics of
IOTHBY
UTTER
tionaler
r 1895
ow, D

Lebensdekade Fur eine Erblichkeit der Krankheit bestehen keine Anhaltspunkte Eine konstitutionelle Pradisposition besteht nicht sie kommt bei jeder Korperkonstitution vor Die Große der Zufuhr von Nahrungsjod kann bei der Krankheitsentwicklung eine Rolle spielen

In der Mehrzahl der Falle ist die Entstehungsursache unbekannt Als auslosende Faktoren werden in sehr seltenen Fallen psychische Traumen (Schreckbasedow) Zustande die mit starken Verschiebungen der hormonellen Funktionen einhergehen wie vor allem Schwangerschaft Klimakterium und Pubertat und schließlich auch chronische Infekte beobachtet Außerdem sind Hyperthyreosen im Anschluß an Intoxikationen (Kohlenmonoxydvergiftung Schwermetallvergiftung) und vor allem Joduberdosierung (Jodbasedow) bekannt

Die Krankheit *entwickelt sich* meist graduierlich in Wochen und Monaten manchmal aber auch in Jahren oder in wenigen Tagen von leichten Symptomen bis zur Ausbildung eines vollen schweren stationaren Krankheitsbildes Die Anfangssymptome konnen verschieden sein Meist kann sich der Patient nur schwer an den eigentlichen Beginn erinnern

Die klassische Form der Symptomatik wird durch die Merseburger Trias wie sie der Merseburger Arzt KARL VON BASEDOW 1840 (285) beschrieben hat, beherrscht Tachycardie Struma Exophthalmus

Die *Tachycardie* fehlt beim Basedowkranken nur sehr selten Man beobachtet Ruhefrequenzen zwischen 80—130 Schlagen pro Minute (bei Belastung 160 Schlage und mehr) SPANG und KORTH (346) finden eine Parallele zwischen Grundumsatz und Herzfrequenz bis zu 120 Schlagen pro Minute daruber hinaus jedoch nicht mehr Die Tachycardie bleibt auch im Schlafe bestehen In späteren Stadien tritt eine absolute Arrhythmie auf Sie findet sich nach SPANG und KORTH bei 15% aller Erkrankten (346) Das Vorhofflimmern kann anfallsweise oder stationar tachycardisch auftreten Die Herzform ist zuerst normal spater dilatiert Auskultatorisch finden sich laute Herztone (mit betontem zweiten Pulmonalton) haufig ein accidentelles Gerausch Das EKG zeigt keine fur Basedow charakteristischen Veranderungen Der systolische Blutdruck ist normal in spateren Stadien erhoht der diastolische erniedrigt Der Puls ist schnellend der Pulsdruck erhoht Die Patienten klagen uber Beklemmungsgefuhle und Herzklopfen Vor der Erkrankung bereits vorhandene Herzschäden und Herzklappenfehler modifizieren das Bild Die thyreotoxischen Veranderungen am Herzen sind wenn nicht weitgehende anatomische Schäden aufgetreten sind vollkommen reversibel

Die typische *Basedowstruma* ist beiderseits fast symmetrisch ausgebildet Die Schilddrusenlappen sind merklich vergroßert ohne Verdrangungserscheinungen hervorzurufen weich und in ihrer Konsistenz unruhig Man fuhlt oft durch die Haut ein Schwirren am unteren Pol die Gefaßpulsationen und hort mit dem Stethoskop haufig ein dumpfes Gerausch Die Basedowstruma ist außerordentlich gefaßreich und stark durchblutet (S. 191) Neben [illegible]

[illegible]

und begleitenden Verdrangungserscheinungen

Der *Exophthalmus* tritt doppelseitig gelegentlich ungleich manchmal auch nur einseitig auf Der Bulbus ist vorgetrieben anfangs noch zuruckzudrangen spater fest

119 Spies, T D, Sasaki, Y, und Cross, E South Med J 31 (1938), 483 —
120 Krehl, W A, Sarma, P. S, und Elvehjem, C A. J Biol Chem 162 (1946

physiol Chem 210 (1932), 228 — Banga, I, und Szent-Gyorgyi, A Biochem Zschr 246 (1932), 203 — 125 Kuhn, R, Reinemund, K, Kaltschmitt, H, Strobele, R, und Trischmann, H Naturwiss 23 (1935), 260 — 126 Theorell, H Biochem Zschr 290 (1937), 293 — 127 Kuhn, R, und Rudy, H Ber 69 (1936), 1074 — 128 Burkholder P R, und McVeigh, J Proc Nat Acad Sc 28 (1942), 285 — 129 Burch, H B, Bessey, O A, und Lowry, O H J Biol Chem 175 (1948), 457 — 130 Strong, F M, Feeney R E, Moore, B, und Parsons, H T J Biol Chem 137 (1941) 363 — 131 Raffy, A Comp rend Soc biol 139 (1945), 900 — 132 Taylor, F R, und Cayer, D Pellagra In Oxford Medicine 4 Band, S 307 New York — 133 Davis, V M, Oldham H G, und Roberts, L J J Nutrit 32 (1946), 143 — 134 Riesen, W H, Schweigert, B S, und Elvehjem, C A Arch Biochem 10 (1946), 387 — 135 Trufanov, V · Biochim 11 (1946) 33 — 136 Kuhn, R, Weygand, F, und Moller, E F Ber 76B (1943), 1044 —
und Key
D Publ
22 (1941),
od, A E,
oody, M

147 Bessey, O A, Lowry, O H,
148 Hubbard, R, und Wald, G
M Arch Ophth 28 (1942), 493 — 150 Philpot, F J, und Pitie, A Biochem J 3 (1943), 250 — 151 Ponz, F Zschr f Vitaminforsch 14 (1944), 213 — 152 Sebrell W H, und Butler, R E Publ Health Rec N Y 53 (1938), 2282 — 153 Spies, T D, Bean, W B, Vilter, R W, und Huff, N E Amer J Med Sc 200 (1941), 697, Spies T D, Perry, D J Gogswell, R C, und Frommeyer, W B J Laborat Clin Med, S Louis 30 (1945), 751 — 154 Williams, R D, Mason, H L, Cusick P L und Wilder, T M J Nutrit 25 (1941), 361 — 155 Neuberg, C, und Karcsag L Biochem Zschr 36 (1911), 68 — 156 Auhagen, E Zschr physiol Chem 204 (1932) 149, 209 (1932), 20, Biochem Zschr 258 (1933), 330 — 157 Simola, P E Biochem Zschr 254 (1932), 229 — 158 Jansen, B C P, und Donath, W F Proc K Akad Wetensch Amsterdam, 29 (1926), 1390 — 159 Williams, R R, und Cline, J K J Amer Chem Soc 58 (1936), 1504, … Zschr physiol Chem 242 (1936), 89 — 161 Andersa
A R, und Bergel, F J Ch
Biochem Zschr 294 (1937), 1
V J Biol Chem 138 (194
Zschr 307 (1941), 170 — 16
J Nutrit 32 (1946), 583 —
(1938), 2574 — 168 Mats
169 Dewey, V C Pro
Proc 13 (1954), 715 —
172 Theorell, H Erg
forsch 2 (1931), 328 —
New York 1951 — 175 Ochoa, S Adv Enzymol 15 (1954), 183 — 176 Martin, … Zschr physiol Chem 248 (1937), 242 — 177 Tropp, C Klin Wschr 1 (1941), 207 — 178 Droese, W Arb Physiol 11 (1941), 338 — 179 Wiss, O Zschr Vitamin Hormon

Lancet 1 (1936), 1161 — 188 Randles, E

zeichen, die Augensymptome oder auch die Magendarmbeschwerden können den Verlauf beherrschen. Die thyreotoxische Krise kann sich akut entwickeln: Erbrechen, Durchfälle, extreme Adynamie, Tachycardie, motorische Unruhe, Temperaturen bis zu 40—41° führen bei abgemagertem, ausgetrocknetem Organismus, gleich einer akuten Vergiftung zu Bewußtseinsverlust, Coma und tödlichem Ausgang. Unbehandelt verläuft die Basedowsche Krankheit gewöhnlich über Jahre hinweg mit monatelangen Remissionen, die meist im Frühjahr beginnen. In jeder Phase entwickeln sich allmählich die maximalen Symptome, um dann wieder langsam zu verschwinden. Gelegentlich schlägt das Krankheitsbild, wohl infolge Erschöpfung der Schilddrüse ins Myxödem um.

Die *Diagnose* der Hyperthyreose ist klinisch leicht zu stellen, wenn die klassischen Symptome des Morbus Basedow voll ausgeprägt sind. Der erhöhte Grundumsatz, der erhöhte organische Blutjodspiegel, die Radiojodteste (erniedrigte Jodausscheidung im Harn, vermehrte Radiojodidaufnahme in der Schilddrüse, beschleunigte Thyroxinphase), schließlich der erniedrigte Blutcholesterinspiegel und die Kreatinausscheidung im Harn bestätigen die klinisch gestellte Diagnose. Die Differentialdiagnose des erhöhten Grundumsatzes ist in Tabelle 11 zusammengestellt. Wesentlich für die Diagnose der Hyperthyreose ist das Ergebnis der Blutjodbestimmung zusammen mit dem Radiojodtest. Normalerweise ist der Jodkreislauf außerst konstant einreguliert. Lediglich Schwangerschaft und Alter haben auf den Blutjodspiegel zusammen mit dem Grundumsatz Einfluß. Prinzipiell gibt es keine Hyperthyreose ohne beschleunigten Jodkreislauf und ohne erhöhten Grundumsatz! Manchmal werden Fälle von „maskierter Hyperthyreose“ beobachtet. Diese Patienten zeigen die Symptome eines beschleunigten Jodkreislaufes ohne die entsprechende Grundumsatzerhöhung, die gefordert werden sollte (HORST (259)). Hier stellt sich jedoch die Frage, ob der Grundumsatz bei diesen Patienten unter optimalen Bedingungen gemessen wurde. Allein ein latenter Vitamin B_1-Mangel — wie er bei Hyperthyreose bestehen kann — kann die maximale Grundumsatzsteigerung, die dem beschleunigten Jodkreislauf entsprechen würde, verhindern (S. 153). Sie wird erst bei Zufuhr genügender Menge Vitamin B_1 sichtbar.

Ist die Basedowsche Krankheit mit Fettansatz verbunden oder liegen pseudomyasthenische und parkinsonähnliche Verlaufsformen vor, so können *diagnostische Schwierigkeiten* entstehen, weil atypische Symptome das Bild beherrschen. Der fette Basedowkranke unterscheidet sich nicht grundsätzlich vom mageren, nur daß bei ihm die Appetitregelung dem Bedarf entspricht, ja ihn sogar übersteigt und der Patient nicht von der eigenen Substanz lebt. Tachycardie, allgemeine Nervosität, häufige Durchfälle, Haut- und Haarveränderungen sowie ein leichter Kropf sind immer hyperthyreoseverdächtig und sollten auch bei den atypischen Formen zu einer Durchführung objektivierender Untersuchungen führen. Der Ausfall der Grundumsatzbestimmung und die Geschwindigkeit des Jodkreislaufes sind dann diagnostisch entscheidend. Die Erkennung des kindlichen Basedow, der besonders durch das starke Längenwachstum der Knochen auffällt, ist dadurch erschwert, daß beim

der Wachstumswirkung stützen.

Dem typischen Basedowkranken ähnlich sind Patienten mit beginnender Tuberkulose, so daß die *Differentialdiagnose* schwierig sein kann. Das gleiche gilt für andere

— 265 Krahl, M E, und Clowes, G H A J Gen Physiol 20 (1936), 173 — 266 Tatter, M L, und Culling, W C J Pharmacol Exper Therap 48 (1933), 410 — 267 Woolley, D W Science 100 (1944), 579, J Biol Chem 164 (1946), 11 —

Acta, 1 (1937), 9 — 274 Chaney, A L Industr Eng Chem 12 (1940), 179 — 275 Zak, B, Willard, H H, Myers, G B, und Boyle, A S An Chem 24 (1952), 1345 — 276 Curling, T Med Chir Transact 33 (1850), 303 — 277 Schiff Arch exper Path Pharmacol 18 (1884), 25 — 278 Gull, W W Transact Clin Soc London 7 (1874), 180 — 279 Ord, W M Transact Med Chir Soc 56 (1878), 57 — 280 Reverdin I L, und Reverdin, A Rev méd Suisse rom Heft 4—6 (1883) — 281 Kocher, T Arch klin Chir 29 (1883), 254 — 282 Bettencourt, R, und Serrano, J A Progr med 12

Endocrinology 44 (1949), 380 Doniach, I, und Fraser, Arch Int Med 61 (1938) e, C W Arch Int Med 56 , E S, und Warren, J V is Childh 15 (1940), 18 — ichtwitz, L, und Conitzer Thompson, P K, Silveus Boothby, W M, und Plum in Wschr 12 (1933), 341 — O, Alper, J M, Thomp son, 29 — 306 Eppinger Zur — 307 Epstein, A A, und l, W F Quart J Proc Soc ndocrin 21 ans, J H nd Krank , Taylor S G, — 315 Gross, J Jaensch, W Das an Lebenden zur nationaler Kropf eit In Nothnagels — 318 Charcot 9 Myant, N B, Wilson L B, und land, J P, und A B, Benedict,

carcinogene Strahlenwirkungen liegen zur Zeit noch keine Erfahrungen vor man wird zunächst mit einer Carcinomentstehung zu rechnen haben Es wird deshalb empfohlen nur Patienten uber 45 Jahre (POCHIN (358)) der Radiojodbehandlung zuzufuhren MARTINI (345) gibt als untere Grenze 25—30 Jahre an Kontraindiziert ist die Behandlung bei Schwangerschaft und schweren Kompressionserscheinungen Die Bestrahlung fuhrt gelegentlich (besonders bei zu hoher Dosierung) zu akutem Gewebszerfall und dabei zur Ausschuttung von Hormonjod auch Thyreoglobulin in die Blutbahn wodurch unter Umstanden die thyreotoxischen Symptome vorubergehend verschlechtert werden

Der Jodkreislauf kann in der Schilddruse *medikamentos* auf zwei Stufen gehemmt werden einerseits auf der Stufe der Jodkonzentrierung und Jodfixierung und andererseits auf der Stufe der Jodierungs bzw Kondensationsreaktion der eigentlichen Hormonsynthese (Abb 50) Zur Hemmung des Jodkonzentrierungsmechanismus stehen Jodidanaloga wie Thiocyanat und Perchlorat u a zur Verfugung Zur Hemmung der zweiten Stufe wurden von ASTWOOD (292) 1943 die kropferzeugenden Substanzen (vor allem Thioamidderivate) in die Therapie eingefuhrt Schließlich wird die gesamte Schilddrusenfunktion durch hohere Konzentrationen anorganischen Jodes die PLUMMER (359) zum erstenmal klinisch zur Anwendung brachte gehemmt

Die Wirkung der Jodidanaloga beruht auf ihrer Verwandtschaft zu den Halogenen Sie verdrangen wahrscheinlich kompetitiv das Jodidion vom Orte seiner Konzentrierung bzw Fixierung in der Schilddruse Durch Zufuhr von Thiocyanat Perchlorat u a laßt sich das gesamte noch nicht organisch gebundene in der Schilddruse fixierte anorganische Jod schlagartig verdrangen und damit zum Ubertritt in die Blutbahn und zur Ausscheidung im Harn bringen Man erzielt also eine Entladung der Schilddruse von Jodid und damit einen Stillstand der Hormonsynthese Die Schilddruse reagiert auf diesen Eingriff funktionell wie im Falle eines exogenen Jodmangels (Tab 49 Abb 50) Wenn zugleich die Nahrungsjodzufuhr eingeschränkt ist kann es im Anschluß an diese Therapie vorubergehend zu einer Hypothyreose kommen (256) Kaliumthiocyanat konnte sich wegen seiner Nebenwirkungen therapeutisch nicht durchsetzen Das zehnmal starker wirksame Perchloration ist in Dosen von 200—400 mg Kaliumperchlorat pro Tag als Thyreostaticum empfohlen worden (360) Die Substanz zeigt keine Nebenwirkungen auf das hamatopoetische System wirkt jedoch leicht strumigen Sie ist zur operativen Vorbereitung vor allem bei Jodüberempfindlichkeit angezeigt (382 383)

Die funktionelle Wirkungsgruppe der sog Thioamidverbindungen ist eine freie *oder gedeckte SH Gruppe die fur die stark reduzierende Eigenschaft und damit fur* das Reaktionsvermogen mit Jod verantwortlich ist PITT RIVERS (361) hat gezeigt daß diese Eigenschaft mit der biologischen Wirkung der Stoffe im Schilddrusentest parallel geht Die Thioamidderivate hemmen die Jodierung des Tyrosins und die Kondensierungsreaktion Der genaue Reaktionsmechanismus ist nicht geklärt Die Zufuhr von Verbindungen der Thioamidgruppe fuhrt (Abb 50) zur Hemmung der Hormonsynthese und daher auch der Hormonsecretion Das Jodidkonzentrierungsvermogen bleibt erhalten Da die Hormonsynthese blockiert ist und daher das von der Schilddruse akkumulierte anorganische Jod nicht verwendet wird dieses jedoch weiterhin im Gesamtorganismus peripher durch Hormonabbau entsteht kommt es zur Vermehrung von anorganischem Jod im Blut und im extracellulären Raum im weiteren *zur Ausscheidung großer* Mengen anorganischen Jodes im Harn Die Thioamidverbindungen haben sich seit ASTWOODS Entdeckung bei der internistischen Behandlung der Hyperthyreose sehr bewährt Ihr Nachteil besteht in der kropferzeugenden

Wolff und Chaikoff (260) haben eine Hemmung der Hormonsynthese in Abhängigkeit von einer zugeführten Joddosis (S 173) im Tierversuch demonstrieren können Man muß annehmen, daß eine derartige Hemmung auch bei der Plummerschen Behandlung wirksam ist Seit Plummer wird die Besserung der Symptome auf Jodzufuhr von den Chirurgen zur Vorbehandlung bei der Schilddrusenoperation ausgenutzt Man gibt maximal in 10 Tagen etwa 55 mg anorganisches Jod (in Form von Lugolscher Losung) Außer der Verwendung zur Operationsvorbehandlung ist die Jodidbehandlung auch im *thyreotoxischen Coma* das Mittel der Wahl Hier hat sich neben dem anorganischen Jod das Dijodtyrosin, das von Abelin (368) eingeführt wurde, sehr bewährt Dijodtyrosin wird im Organismus in Tyrosin und anorganisches Jod (S 167) gespalten, das dann zur Wirkung kommt (100 mg Dijodtyrosin entsprechen 59 mg Jod) Man gibt so lang täglich 100—800 mg Dijodtyrosin (intravenös oder peroral, unter Umständen bis zu zwei Wochen), bis sich der Erfolg einstellt und leitet dann allmählich zu einer Behandlung mit Methylmercaptoimidazol über, indem man zunächst beide Präparate gleichzeitig gibt und dann allmählich das Dijodtyrosin absetzt Manche Schulen geben von Anfang an beide Präparate gleichzeitig (1) Anstelle von Dijodtyrosin kann auch Endojodin (1 Ampulle enthält 236 mg Jod in organischer Bindung) gegeben werden

Die Auswahl der verschiedenen Behandlungsformen kann nur individuell erfolgen Das toxische Adenom sowie die postoperativen Recidive sprechen auf die Behandlung mit Thioamidderivaten sowie mit Radiojod schlechter an als die parenchymatöse *Schilddrusenhyperplasie Bei leichten Hyperthyreosen sind die Thyreostatica indiziert* Man beginne mit dem Imidazolderivat und greife bei Therapieresistenz zum Propylthiouracil oder umgekehrt Bei mittelschweren und schweren Thyreotoxikosen muß man zwischen den Thyreostatica und Radiojod entscheiden Von manchen Schulen (Astwood (369)) wird die Radiojodbehandlung mit der Gabe von mittleren Dosen Propylthiouracil (100—200 mg/Tag) kombiniert Diese Kombination durfte fur die Jahrgänge uber 30 bis 45 Jahre in Frage kommen Die Operation bleibt fur die ubergroßen, thioamid und radiojodresistenten Strumen, komprimierenden Knoten und carcinomverdachtigen Schilddrusen vorbehalten

Die *Allgemeinbehandlung* muß den Bedurfnissen des Stoffwechsels diätetisch Rechnung tragen, die nervosen Symptome beseitigen und vor allem den Patienten zur Ruhe bringen Bettruhe ist allein schon indiziert um zusatzlichen Energieverbrauch *und damit die zusätzliche Belastung des Korpers auszuschalten Das ubererregte* Nervensystem wird zu Beginn der Behandlung mit den ublichen symptomatischen Mitteln gedampft Der Organismus muß calorisch (bis zu 5000 Cal pro Tag), sowie hinsichtlich des Stickstoffhaushaltes der Vitamine und Spurenelemente ausreichend ernahrt werden

In diesen Seiten wurde das *psychische* Aquivalent der Erkrankung fast nicht berührt, vor allem, weil es individuell strukturiert ist Zwar neigt der Basedowkranke zu mehr oder weniger typischem Verhalten oder Erleben, die Basis jedoch, auf der dieses Verhalten sich entwickelt, ist nur biographisch erfahrbar Die Analyse des Krankheitsbildes kann daher, sobald man vom rein Pathophysiologischen abweicht, nicht mehr typisiert werden Schließlich muß aber die Besprechung der Krankheitsbehandlung, wie sie sich logisch aus der pathophysiologischen Erkenntnis ergibt, *wieder in die der besonderen Behandlung der einzelnen Personen einmunden* Wenn es das Ziel der Behandlung ist, den Patienten zur Ruhe kommen zu lassen, so ist die „Ruhe" jedes Einzelnen etwas außerordentlich Verschiedenes, das zu erkennen und zu erreichen schließlich die Sache des Arztes ist

71 Lohmann K Biochem Zschr 271 (1934) 164 — 72 Hobermann H D Sims E A H und Peters H J J Biol Chem 172 (1948) [illegible]
239 — [illegible] Conway E J und Hingerty D
Schoenheimer R J Biol Chem 133 (19 [illegible]
6 Lundquist F Nature 159 (1947) 98 — [illegible]
Chem 168 (1947) 493 — 78 Loewenthal H und Jahn G Zschr Krebsforsch 37 (1932) 439 — 79 Lettré H Zschr Krebsforsch 57 (1951) 1 — 80 Chance B Transact N Y Acad Sc Ser II 16 (1953) 14 — 81 Lindberg O und Ernster J Exper Cell Res 4 (1953) 243 — 82 Warburg O Abh Dtsch Akad Wiss Berlin Mathematisch naturwissenschaftliche Klasse [illegible]
84 Warburg O Natu [illegible]
J Exper Med 97 (195 [illegible]
8 Darlington C Br [illegible]
atory Enzymes S 235 [illegible]
1953) 141 — 90 Hess [illegible]
und Young W Proc [illegible]
— 92 Thunberg T Sl [illegible]
E J Biol Chem 173 [illegible]
Czok R Carbade I [illegible]
Sb (1953) 555 — 95 [illegible]
zweig W A J Bio [illegible]
J Biol Chem 166 (1 [illegible]
14 (1945) 197 — 99 Isbell H Wooley J G Butler R E und Sebrell W H J Biol Chem 139 (1941) 499 — 100 Dunn W J und Handler P J Biol Chem 140 (1941) 201 — 101 Lang K Die Biologie der Enzyme Biologie und Wirkung der Fermente 4 Colloquium der Gesellschaft fur physiologische Chemie Mosbach/Baden 1953 Stoffwech [illegible]
Rep [illegible]
D A [illegible]
S u [illegible]
O [illegible]
Arc [illegible]
113 [illegible]
W J [illegible]
231 [illegible]
M [illegible]
H J [illegible]
u [illegible]

wenn die Verwertung der Glucose im Organismus nicht gestort ist An dieser Stelle setzt die Problematik des Diabetes ein Die von Minkowski in den Vordergrund des diabetischen Stoffwechselgeschehens gestellte Beeintrachtigung der Zuckerverwertung, deren Realität durch Isotopenversuche (1) (S 234) nachgewiesen worden ist gefahrdet zum mindesten das eine Fundament der Aufrechterhaltung des Lebens, die Energieproduktion Diese *Gefahrdung zwingt den diabetischen Organismus zu kompensatorischen Maßnahmen*, die auf Kosten der Synthese von Zell und Organeiweiß vor sich gehen und so auch das andere Fundament, das der Erhaltung des Lebens dient nämlich die Ausbildung der „lebendigen" Zellstrukturen eiweißartigen Charakters, bedrohen Seitdem es möglich geworden ist, durch Anwendung radioaktiv markierter Molekule das Schicksal einzelner chemischer Verbindungen durch alle Verästelungen des Intermediärstoffwechsels zu verfolgen und jede Teilphase dieses Schicksals mit Hilfe des Studiums der daran beteiligten Fermente zu analysieren, weiß man, daß bereits der den Abbau vorbereitende Schritt, die Glucoseaufnahme in die Zelle, bei Diabetes beeintrachtigt ist, und daß auch die verschiedenen Ab und Umbauwege der Glucose im diabetischen Organismus teils völlig versperrt, teils in ihrer relativen Leistungsfähigkeit so verändert sind, daß eine weitgehende oder vollstandige Blockierung der Glucoseoxydation resultiert Da diese Blocks an verschiedenen Stellen der Reaktionsketten des Glucoseabbaues und in variabler Intensität auftreten und durch sehr verschiedene Ursachen bedingt sein konnen, wäre es verfehlt die diabetische Stoffwechselstorung als etwas in sich Geschlossenes und Einheitliches zu betrachten, insbesondere sie unter allen Umständen auf einen Insulinmangel zu beziehen, es hat sich gezeigt, daß diabetesahnliche Zuckerverwertungsstorungen auch bei normalem Insulinhaushalt auftreten konnen, und andererseits Kohlenhydrate auch bei volligem Fehlen von Insulin normal verwertet werden konnen (S 297)

Die multiple Natur der diabetischen Stoffwechselstorung geht besonders eindrucksvoll aus der Tatsache hervor, daß der diabetische Organismus der aus der Einengung des oxydativen Zuckerabbaues resultierenden Gefahr fur seine Energieversorgung mit einer Reihe von Anpassungsmaßnahmen begegnet, die alle darauf hinauslaufen den Durchsatz in der Reaktionskette des Zuckerabbaues durch Vermehrung des Zuckerangebotes, also Erhohung der vis a tergo, zu verbessern Der Zuckerabbau storung uberlagert sich im
variablem Ausmaß, der v
das Verdienst von Soskin
zeß ermoglichte Vermehrung der in den Stoffwechsel eingeschleusten Zuckermenge ein wirksames Mittel darstellt, um das im Diabetes gestorte Gleichgewicht zwischen Energiebedarf und angebot wiederherzustellen Nach dem Massenwirkungsgesetz dem alle enzymatischen Vorgange in der Zelle gehorchen, ist der Durchsatz einer zellvertrauten Substanz im Stoffwechsel unter sonst gleichbleibenden Bedingungen um so großer, je hoher die Ausgangskonzentration der Substanz ist Wird also Glucose infolge der verminderten Leistungsfahigkeit eines oder mehrerer Enzyme im Bereich der Reaktionsketten des Zuckerabbaues nicht in einem den Energiebedarf deckenden Umfang umgesetzt, so kann gleichwohl die Große ihres Umsatzes bis zur Norm gesteigert werden, wenn den verarbeitenden Zellen Glucose in uber die Norm erhohter Konzentration angeboten wird *(Abb 52) (2, 3) Unter diesem* Gesichtswinkel gewinnt die Hyperglykämie des Diabetikers eine zweifache Bedeutung sie erweist sich nicht nur als pathologische Konsequenz eines gestorten Zuckerstoffwechsels sondern auch als notwendige und physiologische Anpassungsreaktion, die dem diabetischen Organismus die Sicherstellung seiner durch die Storung der Zuckeroxydation

Himwich H E Amer Heart J 33 (1947) 341 — 189 Salcedo J M Carrasco E O Jose R F und Valenzuela R C J Nutrit 36 (1948) 561 — 190 Wenckebach K F Klin Wschr (1932) 1641 — 191 Joliffe N Arch Neurol 46 (1941) 569 — 192 Griffith R L Arch Int Med 89 (1952) 743 — 193 Holzmann M Klinische Elektrokardiographie S 296 Zurich 19 5 — 194 Blankenhorn M A Ann int Med 23 (1945) 398 — 195 Aalsmeer W C Docum Neerl Indones morb trop 3 (1952) 2 — 196 Schroeder H Verh Kongr inn Med 50 (1938) 339 — 197 Hess B Klin Wschr (1955) 540 — 198 Droese W Kl n Wschr 26 (1948) 210 — 199 Horwitt M K und Kreisler O J Nutrit 37 (1949) 411 — 200 Mason H L und Williams R D J Clin Invest 21 (1942) 343 — 201 Drummond Wilbraham The Englishman s Food London 1939 — 202 Williams R R und Spies T D Vitamin B_1 (Thiamin) and Its Use in Cl nical Med cine S 107 New York 1938 — 203 Cowgill G R J Amer Med Ass 111 (1938) 1009 — 204 Lipmann F J Biol Chem 160 (1945) 173 — 205 Nachmansohn D und Berman M J Biol Chem 165 (1946) 551 — 206 Feldberg W und Mann T J Physiol 104 (1946) 411 — 207 Lipton M A und Barron E S G J Biol Chem 166 (1946) 367 — 208 Lipmann F und Kaplan N O J Biol Chem 162 (1946) 743 — 209 Lipmann F Kaplan N O Novelli G D Tuttle L C und Guirard B M J Biol Chem 167 (1947) 869 — 210 Lynen F Reichert E und Rueff F Liebigs Ann Chem 574 (1951) 1 — 211 Baddiley J Advances Enzymol 16 (1955) 1 — 212 Williams R J Advances Enzymol 3 (1943) 253 — 213 Maas M K und Novelli G D Arch Biochem 43 (1953) 236 — 214 Novelli G D Physiol Rev 33 (1953) 525 — 215 Roholt K und Schmidt K Scand J Cl n Labo rat Invest 3 Suppl 1 (1951) 108 — 216 Kaplan N O und Lipmann F J Biol Chem 17 (1948) 437 — 217 *Lipmann F Bact Rev 17 (1953) 1 — 218 Lehninger A L The* Harvey Lectures Series XIL S 176 New York 1955 — 219 Williams R J Eakin R E Beerstecher E jr und Shive W The Biochemistry of the B Vitamines New York 1950 — 220 Riggs T R und Hegstedt H J Biol Chem 178 (1949) 669 — 221 Gopalan C Indian Med Gaz 40 (1952) 550 — 222 Smith D A Bra n 69/70 (1946/47) 209 — 223 Peraita M Internat Zschr Vitaminforsch 24 (1952) 1 — 224 Sarma P S Menon und Venkatachalcun Curr Sc 18 (1949) 367 — 225 Ralli E P und Dumm M E Vitamins and Horm XI (1953) 133 — 226 Ludovici P P Axelrod A E und Carter B B Proc Soc Exper Biol Med 72 (1949) 81 76 (1951) 665 6 0 — 227 J Amer Diet Ass 25 (1949) 1 — 228 Coindet J R Ann Chim Phys 15 (1820) 49 — 229 Baumann E J Zschr phys ol Chem 22 (1896) 1 — 230 Oswald A Zschr Physiol Chem 32 (1901) 121 — 231 Kendall E C Transact Amer Ass Phys cians 30 (1915) 420 — 232 Harington C R Biochem J 20 (1926) 293 — 233 Gross J und Pitt Rivers R Lancet I (1952) 439 — 234 Drechsel E Zschr B ol 33 (1895) 85 — 235 Roche J und Michel R Advances Protein Chem 4 (1951) 253 — 236 Braasch J W Albert A Keating F R jr und Black B M J cl n Endocrin 15 (1955) 35 — 237 Taurog A W Tong W und Chaikoff I L J Biol Chem 184 (1950) 83 — 238 Laidlaw I C Nature 164 (1949) 927 — 239 Gross J und Pitt Rivers R

A H Gross J O Connor D und Pitt Rivers
ss W P Albright E C und Larson F Proc
— 242 Dingledine W S Pitt Rivers R und
(1955) — 243 Salter W T The Hormones
J

245 Gross J Pitt River
und Bissell A Endocrinolog
J Cl n Endocrin 10 1471—14
the Use of Isotopes in Biology
J und Leblond C I Endocr

zeichnenden Zuckerabbaustörung stark in den Vordergrund treten, was sich in zunehmender Insulinresistenz zu erkennen gibt. BERTRAM stellt diese, meist bei älteren, zu Hochdruck neigenden, schon äußerlich interrenal stigmatisierten Menschen vom pyknischen Körperbau, vorkommende Form der Zuckerkrankheit als „Gegenregulationsdiabetes" dem Insulinmangeldiabetes des jüngeren, mageren, hypotonen Menschen gegenüber, bei dem die Störung der Zuckerverwertung im Vordergrund des Krankheitsbildes steht. In seltenen Fällen können Hyperplasien oder Adenome der Nebennierenrinde schon allein einen allerdings atypischen, insulinrefraktären Diabetes („Steroiddiabetes", S. 262) hervorrufen.

Die Erkenntnis, daß bei Diabetes eine komplexe Störung des Kohlenhydratabbaues vorliegt, ist der Anlaß, diese Stoffwechselstörung parallel zu denjenigen Stoffwechselveränderungen zu setzen, die bei protrahiertem Hunger auftreten. Auch im Hungerzustand ist die Kohlenhydratoxydation auf ein durch das Ausmaß der Gluconeogenese bestimmtes Minimum beschränkt, und in der Tat ist eine ganze Reihe von Stoffwechselphänomenen, die den Diabetes kennzeichnen (S. 247), auch beim hungernden Individuum anzutreffen. Aber während diese symptomatischen Gemeinsamkeiten lediglich als Folge der Einschränkung des Kohlenhydratumsatzes aufzufassen sind, ohne etwas über deren in beiden Fällen verschiedene Ursachen auszusagen, können sich bei langdauerndem Kohlenhydratentzug zusätzlich Veränderungen am kohlenhydratverarbeitenden Enzymapparat abspielen, die zu einer dem Diabetes auch wesensmäßig ähnlichen Stoffwechsellage, ja bei plötzlicher Kohlenhydratzufuhr zu echtem Hungerdiabetes (HOFMEISTER) führen können (5). Die Entstehung dieser schon von CLAUDE BERNARD 1859 beschriebenen und von den alten Klinikern bisweilen auch als Vagantenglucosurie bezeichneten Diabetesform erklärt sich daraus, daß die den Kohlenhydratabbau katalysierenden Enzyme (oder einige von ihnen) auch im nichtdiabetischen Organismus nur dann vorhanden und wirksam sind, wenn sie benötigt, d. h. wenn Kohlenhydrate angeboten werden, und daß sie verschwinden oder nicht mehr gebildet werden, wenn ihre Wirksamkeit bei längerem Kohlenhydratentzug nicht in Anspruch genommen wird. Ihr Fehlen wirkt sich dann bei plötzlicher Kohlenhydratzufuhr dahin aus, daß der Organismus das angebotene Kohlenhydrat nicht verwerten kann und als Glucose ausscheidet. Offenbar gehören viele der am Kohlenhydratumsatz beteiligten Enzyme zur Gruppe der „adaptativen" oder „induzierten" Enzyme, deren Synthese erst bei Bedarf erfolgt und nur durch das spezifische Substrat ausgelöst („induziert") wird. Im Tierversuch läßt sich die Richtigkeit dieser Auffassung mit der Isotopentechnik einwandfrei beweisen, sowohl im protrahierten Hunger (6, 7) als auch bei kohlenhydratfreier, fettreicher Ernährung (8, 9) findet sich bei der Ratte eine mit der Dauer der Vorbehandlung zunehmende Störung der Phosphorylierung der Glucose, der Glykogensynthese und der CO_2-Bildung aus Glucose in Leber und Muskulatur. Die Tatsache, daß Hunger oder kohlenhydratfreie Kost (Fettkost) die Kohlenhydrattoleranz verschlechtert (10, 11), hat erhebliche praktische Bedeutung und verdient bei der Planung von Kostformen für Diabetiker Berücksichtigung. Die Verwandtschaft der durch protrahierten Kohlenhydratentzug hervorgerufenen diabetischen Stoffwechsellage mit dem echten Diabetes wird noch dadurch unterstrichen, daß auch beim Hungerdiabetes sich der Abbaustörung eine Gluconeogenese infolge verstärkter HVL-NNR-Aktivität überlagert (12).

Aus dieser die Biochemie der diabetischen Stoffwechselstörung abgrenzenden Einleitung geht hervor, daß das stoffliche Geschehen beim Diabetes unter zwei großen Aspekten betrachtet werden muß, einmal dem einer Störung des Glucoseabbaues

E M BAXTER N und PALMER W W J Biol Chem 97 (1932) 303 — 323 MÜLLER F v Arch klin Med 51 (1893) 335 Kongr zbl inn Med 23 (1906) 100 — 324 MYERS J D BRANNON E S HOLLAND B C J Clin Invest 29 (1950) 1069 — 325 EULER U S v Arch internat pharmacodyn thérap 42 (1932) 278 — 326 DOCK W und LEWIS J K J Physiol 74 (1932) 401 — 327 SCHEINBERG P J Clin Invest 29 (1950) 1010 — 328 SOKOLOFF L WECHSLER R L MANGOLD R BALLS K und KETY S S J Clin Invest 32 (1953) 202 — 329 HOEXTER F M Endocrinology 54 (1954) 1 — 330 KING B D SOKOLOFF L und WECHSLER R L J Clin Invest 31 (1952) 273 — 331 GEORGIEWSKY K Zschr klin Med 33 (1897) 153 — 332 LAUTER S Dtsch Arch klin Med 139 (1922) 46 — LAUTER S und JENKE M Arch klin Med 146 (1925) 324 — 333 KRAUSS E Dtsch Arch klin Med 150 (1926) 13 — 334 BANSI H W und WOLTER A Zschr klin Med 132 (1937) 33 — 335 DUBOIS E F Arch Int Med 17 (1916) 915 — 336 CZIKE A v und SZÉL J Zschr exper Med 95 (1934/5) 47 — 337 JONES A Zschr exper Med 77 (1931) 734 — 338 ABDERHALDEN E und WERTHEIMER E Pflügers Arch Physiol 219 (1928) 588 — Zschr exper Med 68 (1929) I 72 (1930) 472 — 339 HURXTHAL L M Arch Int Med 53 (1934) 895 — 340 THORN G W Endocrin 20 (1936) 628 — 341 BUELL M V und STRAUSS M B J Biol Chem 97 (1932) 65 — BUELL M V STRAUSS M B und ANDRUS E C J Biol Chem 98 (1932) 645 — 342 BOOTHBY W B und SANDIFORD I J Amer Med Ass 81 (1923) 795 — 343 KOMMERELL B Arb Physiol 1 (1929) 586 Dtsch Arch klin Med 171 (1931) 318 — 344 EIFF A W v und JEDINSKY H J Klin Wschr (1954) 317 — 345 MARTINI I Klin Wschr 43 (1955) 1625 — 346 SPANG K und KORTH C Arch Kreislaufforsch 4 (1939) 189 — 347 LILJESTRAND G und STENSSTRÖM N Acta Med Scand 63 (1925) 99 — 348 BANSI H W Zschr klin Med 110 (1929) 633 — 349 STEAD E A JR MYERS J D SCHEINBERG P CARGILL W H HICKAM J B und LEVITAN B A Transact Ass Amer Phys 63 (1950) 406 — STEAD E A JR und WARREN J V Arch int Med 80 (1947) 237 — 350 GIBSON J G JR und HARRIS A W J Clin Invest 18 (1939) 59 — 351 CHANG H C J Clin Invest 10 (1941) 475 — 352 BLUMGART H L GARGILL S L und GILLIGAN D R J Clin Invest 9 (1930) 69 — 353 SCHEINBERG S O J Clin Invest 29 (1950) 1010 — 354 MYERS J D BRANNON E S und HOLLAND B C J Clin Invest 29 (1950) 1069 — 355 RAAB W J Amer Med Ass 128 (1945) 249 — Hormonal and Neurogenic Cardiovascular Disordes Baltimore 1953 — 356 DOBYNS B M und STEAMAN S D Endocrin (Springfield) 52 (1953) 65 — 358 PORTIN E F Proc Roy Soc Med 45 (1952) 335 — 359 PLUMMER H S J Amer Med Ass 80 (1923) 1955 — 360 GODLEY A F und STANBURY J B J Clin Endocrin 14 (1954) 0 — 361 PITT RIVERS R Physiol Rev 30 (1950) 194 362 STANLEY M M und ASTWOOD E B Endocrin 44 (1949) 588 — 363 TROTTER W R und HIMSWORTH H P Erg Inn Med N F 1 (1949) 49 — 364 STONE H H PETIT D W und STARR P J Clin Endocrin 12 (1952) 841 — 365 ASTWOOD E B SULLIVAN J BISSELL A und TYSLOWITZ R Endocrinology 32 (1943) 210 — 366 KALKAR H M Biochim biophysica acta 12 (1953) 250 — 36 ROCHE J MICHEL R MICHEL O DELTOUR G H und LISSITZKY S Biochim Biophysica acta 6 (1953) 5 2
368 ABELIN I Biochem Zschr 231 (1931) 483 — 369 ASTWOOD E B persönliche Mitteilung 3 0 SEBRELL W H JR und HARRIS J F The Vitamines New York 1954
3 1 HILL B R und LEVI C Cancer Res 14 (1954) 513 — 372 FETT L B Vitamines and Hormones 13 (1955) 214 — 373 LÖHRS W und NEGELEIN F Klin Wschr 34 (1956) 148 3 4 MECHELKE K und NUSSER F Dtsch Arch klin Med 202 99 (1955) — 3 5 LYNEN F 3 Internationaler Kongress für Biochimie Brussel 1955
3 6 LEHNINGER A L Physiology of Mitochondria In Enzymes Units of Biological Structure and Function New York 1956 — 377 AEBI H und ABELIN I Biochem Zschr 324 (1953) 364 — 3 8 STARR P und LIEBHOLD SCHUECK R J Amer Med Ass 155 (1954) 32 — 3 9 FISHER D A HAMMOND G D und PICKERING D E Amer J Dis Child 90 (1955) 600 — 380 HORST W und KUHLENKORDT F Dtsch med Wschr 79 (1954) 481 483 381 SEED L und JAFFE B J clin Endocr Springfield 13 (1953) 107 38 MORGANS M E und TROTTER W R Lancet 1 (1954) 749 — 383 KLEINSORGE H und KRUSKEMPER H L Dtsch med Wschr 80 (1955) 578

auch qualitativ in andere Bahnen gelenkt werden kann (13) Diese Verhältnisse spielen gerade beim Diabetes eine bedeutsame Rolle

Sind im Verlauf der Reaktionskette des Kohlenhydratabbaues vorwiegend die oxydativen, durch dehydrierende Enzyme katalysierten Teilreaktionen in ihrem Durchsatz beeinträchtigt, wie dies beim Diabetes der Fall ist, so muß sich dies nicht nur in einer Verschiebung der stationären Konzentrationen der Intermediärprodukte sondern auch in einer Veranderung des Hydrierungsgrades der den Substratwasserstoff ubernehmenden Cofermente zu erkennen geben Normalerweise, also im Zustand gleichmäßigen Durchflusses der Glucose durch die Reaktionskette, liegen die den Wasserstofftransport in der Atmungskette vermittelnden Coenzyme, vor allem die den Wasserstoff unmittelbar vom oxydierbaren Substrat ubernehmenden *Pyridinnucleotide*, zu einem wesentlichen Teil in hydrierter Form vor, wahrend bei einer Blockierung der oxydativen Teilprozesse (Dehydrierungsreaktionen) des Zuckerabbaues kein Wasserstoff fur die Hydrierung der Pyridinnucleotide zur Verfugung steht, und diese daher vorwiegend in oxydierter Form vorhanden sind, der Anteil des oxydierten Diphosphopyridinnucleotids (DPN) am Gesamt DPN steigt bei Diabetes stark an (14) Ahnliche Verhaltnisse werden im Hungerzustand angetroffen, der ja dem Diabetes insofern gleicht, als hier ebenfalls weniger Kohlenhydrate oxydativ abgebaut werden Da das *Redoxpotential der Gewebe* weitgehend von der Relation $\frac{\text{oxydiertes DPN (DPN}^+)}{\text{reduziertes DPN (DPNH)}}$ abhangt, folgt aus dem Verhalten der Pyridinnucleotide daß bei Diabetes das Redoxpotential der kohlenhydratverarbeitenden Organe gegenuber der Norm in positiver Richtung verschoben ist, wie dies tatsächlich bereits 1931 gefunden wurde (15)

Die Abnahme der reduzierten Coenzyme bei Diabetes ist eine der Ursachen fur die *Verminderung der Fettsynthese* im diabetischen Organismus, da das Ausmaß der Lipogenese als eines reduktiven Vorganges unmittelbar von der DPNH Konzentration abhängt, welche eine gewisse Mindestgroße haben muß, um die Aktivitität der Enzyme Ketothiolase und Ketoreductase in Richtung der Synthese zu beeinflussen (16, 17) Endlich erweist sich die Zunahme des Quotienten $\frac{\text{DPN}^+}{\text{DPNH}}$ auch als eine wesentliche Ursache der fur Diabetes charakteristischen *Stickstoffverluste* im Harn und der negativen N Bilanz des Diabetikers, da die Harnstoffbildung eine Funktion der NH_3 Konzentration ist (H A KREBS), und NH_3 wiederum als Produkt der von *der Glutaminsäuredehydrase katalysierten Glutaminsaureoxydation in* der Leber in um so hoherer Konzentration anfallt, je großer der Quotient $\frac{\text{DPN}^+}{\text{DPNH}}$ wird (18) Der Veranderung des Quotienten $\frac{\text{DPN}^+}{\text{DPNH}}$ koordiniert ist ein weiteres, für das Verständnis der diabetischen Stoffwechselstorung wesentliches Phänomen, namlich die *Verminderung des reduzierten Glutathions* bei gleichbleibendem Bestand an Gesamtglutathion Auch hier ist es die hydrierte (SH) Form dieses Biokatalysators, die verschwindet und zwar infolge der Verminderung der reduzierten Pyridinnucleotide, da diese in Gegenwart geeigneter Enzyme das oxydierte Glutathion wieder in die SH Form zu ruckzuverwandeln vermögen (19) Der Abnahme des SH Glutathions bei Diabetes kommt eine große pathophysiologische Bedeutung zu, da es als Coenzym der Triosephosphatdehydrase (S 232) in eine Schlusselreaktion des oxydativen Zuckerabbaues eingreift, und uberdies das SH Glutathion die Aufgabe hat, die zahlreichen, am Kohlen

Stoffwechsel der Kohlenhydrate

Biochemie des Diabetes

Von

Joachim Kühnau und Claus von Holt

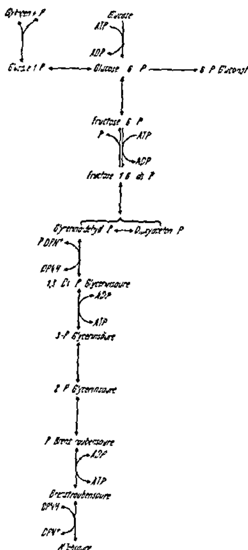


Abb 53 *Glykolytischer Abbauweg* (EMBDEN MEYERHOF)

sche" Abbauweg der Hexosen im Muskel (Abb 53) mit Ausnahme der letzten Stufe identisch ist mit dem der alkoholischen Gärung der Hefe, hat schon vor vielen Jahren die biologische Allgemeingultigkeit dieses Prozesses dargetan, aber gleichzeitig Anlaß dazu gegeben, ihn auch fur den einzigen oder zum mindesten weitaus wichtigsten Weg des Kohlenhydratabbaues zu halten Diese Annahme schien um so berechtigter, als im gleichen Zeitraum durch MARTIUS, H A KREBS und OCHOA der anschließende Mechanismus der Oxydation der Brenztraubensaure zu CO_2 und H_2O im sogenannten Citronensäure- oder Tricarbonsaurecyclus durch eine ebenfalls ubiquitär verbreitete Enzymkette nachgewiesen wurde (Abb 54) und damit erstmalig ein Weg des oxydativen Totalabbaues der Kohlenhydrate in allen Details aufgeklart werden konnte

Erst in jungster Zeit ist durch die Arbeitskreise von DICKENS, DISCHE HORECKER *und* RACKER *der Nachweis* eines zweiten, universell verbreiteten und wirksamen Abbaumodus erbracht worden, der abweichend vom glykolytischen Weg vier Hexosemolekule derart angreift, daß eines total oxydiert wird und die ubrigen drei wieder regeneriert werden (Abb 55) In Bacterien, wahrscheinlich aber auch in hoheren Organismen, ist noch ein dritter, von DOUDOROFF und ENTNER entdeckter, halboxydativer Kurzschlußmechanismus wirksam, dessen biologische Bedeutung noch nicht in vollem Umfang bekannt ist, aus dem aber wahrscheinlich die in den Nucleoproteinen des Zellkerns vorhandene Deoxyribose hervorgeht (Abb 56) Besonders wichtig ist die Feststellung, daß zum mindesten der Embden Meyerhof (E-M) Abbauweg und der Dickens Horecker (D H)

'en meisten Lebewesen an der Mengenverhaltnis, nach dem ge verteilt, bei verschiedenen

Organismen, aber auch in verschiedenen Zellen oder in verschiedenen Funktionszust inden des gleichen Individuums stark variieren kann

*Mit fortschreitender Einsicht in die Mechanik der Zuckerabbau*verhaltnisse zeigt sich immer deutlicher, daß die direkte Oxydation nach DICKENS HORECKER gegen uber dem *E M-Weg vielfach eine bevorzugte Stellung einnimmt* Nicht nur stellt der D H Cyclus (ergänzt durch eine CO_2 bindende Einschleusungsreaktion) das Kern

Einleitung

Die Entwicklung und Aufrechterhaltung des Lebens auf der Erde ist an zwei Voraussetzungen gebunden an die Ausbildung spezifischer physikalisch-chemischer Strukturen an denen sich das Phänomen Leben manifestieren kann, und an die Existenz von im Bereich dieser Strukturen wirksamen chemischen Vorrichtungen, die durch eine ständige Produktion von Energie die spezifische Beschaffenheit insbesondere den hohen Ordnungsgrad der lebendigen Substanz aufrechterhalten, und die mit einer Verminderung des Ordnungsgrades verbundenen Vorgänge von Krankheit und Tod verhüten Während von den drei Hauptnährstoffgruppen, die gleichzeitig die drei quantitativ bedeutsamsten Körperbestandteile sind, die Proteine als die Träger der Lebensäußerungen der ersten dieser beiden Voraussetzungen die Fette als hochwertige Energiespender der zweiten gerecht werden sind die Kohlenhydrate sowohl in die strukturellen als auch in die energetischen Grundlagen der Lebensvorgänge eingeschaltet und üben wegen dieser breiten biologischen Leistung einen besonders vielfältigen und fundamentalen Einfluß auf die Lebensprozesse aus Ihre strukturellen Funktionen sind bei der Pflanze lange bekannt während sich erst neuerdings gezeigt hat daß auch am Aufbau der tierischen Gewebssubstanz, vor allem der Zellmembranen der Stütz und Bindegewebe und der intercellularen Grund und Kittsubstanz, an Eiweiß gebundene komplexe Kohlenhydrate in erheblichem Umfang mitwirken und zu der spezifischen Reaktionsweise des tierischen Organismus auf Grund ihrer Beteiligung am Aufbau von Hormonen, Antikörpern, Blutgruppensubstanzen usw entscheidend beitragen Ebenso wichtig und noch besser bekannt ist die Rolle der Kohlenhydrate bei der Erfüllung der zweiten oben genannten Voraussetzung nämlich bei der Energielieferung Sie sind darin den Fetten in doppelter Hinsicht überlegen weil die Wirksamkeit der Fette als Energiequelle von einem gleichzeitigen Vorhandensein bestimmter, als Zündstoffe wirkender Zucker oder Aminosäurenabbauprodukte abhängt, und sie von manchen Geweben, vor allem der nervösen Substanz überhaupt nicht verwertet werden können Damit treten die Kohlenhydrate an die vorderste Stelle der für die Energieversorgung des Tierkörpers zuständigen Stoffe und ihre ständige Verfügbarkeit in einer leicht angreifbaren Form wird zur Lebensnotwendigkeit Diese Form wird durch den Traubenzucker (die D Glucose) repräsentiert, den MACLEOD treffend als den „Brennstoff des Lebens" (fuel of life) bezeichnet hat

[illegible]

Ze [illegible]

H [illegible]

he [illegible]

gang der Gluconeogenie, durch den in Zeiten relativ oder absolut erhöhten Bedarfs energieliefernde Glucose durch Neubildung aus Eiweiß oder Fett vom Körper selbst zur Verfügung gestellt wird

Beide unter normalen Umständen eng miteinander verknüpften Prozesse können nur dann ihren Zweck erfüllen wenn die Stoffwechselvorgänge durch welche die im Glucosemolekül enthaltene Energie freigesetzt wird normal funktionieren d h

Abb. 55. *Direkter oxydativer Abbauweg* (DICKENS-HORECKER)

Abb. 56. *Abbauweg nach* DOUDOROFF und ENTNER

Unter diesen Umständen ist es bedeutungsvoll, daß drei Forschergruppen unabhängig voneinander und mit verschiedenen Methoden *bei Diabetes eine Herabsetzung der Beteiligung des D-H-Cyclus am Kohlenhydratumsatz* wahrscheinlich machen konnten (40, 41). In der diabetischen Leber wurde der Anteil des D-H-Cyclus am oxydativen Abbau der Glucose auf weniger als die Hälfte der Norm vermindert, der zu CO_2 oxydierte Anteil der dem E-M-Weg entstammenden Milchsäure dagegen vermehrt gefunden (41a). Aus den Versuchen der Arbeitsgruppe von CHAIKOFF geht hervor, daß sowohl die CO_2-Produktion als auch die Fettsäuresynthese aus Glucose in der Leber bei Alloxandiabetes im Gegensatz zur Norm fast nur noch über den E-M-Weg verlaufen, der zwar ebenfalls eingeschränkt ist, aber ungleich weniger als der D-H-Abbaumodus (41b). Allerdings ist die Aussagekraft dieser Versuche infolge der Unsicherheit der Berechnungsweisen, die von den verschiedenen Autoren zur Ermittlung

gefährdeten Energieversorgung ermöglicht Zur Erreichung dieses Zieles sind, vor allem außerhalb der Zeiten der Nahrungsaufnahme, höhere Glucosekonzentrationen im Blut erforderlich, als sich aus der durch reine Abbaustockung bedingten Glucoseanstauung ergeben würden

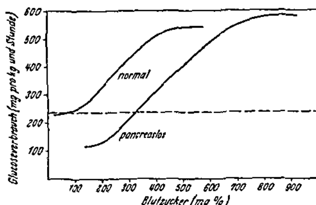


Abb 52 *Die Abhängigkeit der Glucoseverwertung vom Blutzuckerniveau* nach SOSKIN und LEVINE (Die gestrichelte Linie gibt den ungefähren Normalbetrag des Glucoseverbrauches an)

Hier greift zusätzlich und in oft entscheidender Weise als Faktor einer weitgehend nahrungsunabhängigen Bereitstellung von Glucose der schon erwähnte Mechanismus d
k
L
gänge die unter der Kontrolle der Nebennierenrinde (NNR) stehen und von einer gesteigerten Produktion von Glykosteroiden in der NNR begleitet sind (S 263), können die Organe des nicht insulinbehandelten Diabetikers ihre Funktion in vollem Umfang aufrechterhalten Die große Rolle die die Nebennierenrinde bei der Manifestierung der diabetischen Stoffwechsellage spielt (S 259), geht auch daraus hervor, daß Adrenalektomie die Hyperglykämie und Glucosurie des Pancreasdiabetes zum Verschwinden bringt (4) Im Diabetes schließen sich die Störung des Zuckerabbaues im Sinne von MINKOWSKI und die Zuckerneubildung im Sinne der „Überproduktionstheorie" von VON NOORDEN nicht, wie die älteren Vertreter dieser Theorien annahmen, gegenseitig aus sondern kommen nebeneinander vor Die Hilfe und Entlastung, die dem Energiehaushalt des Diabetikers durch die NNR zuteil wird, muß allerdings teuer bezahlt werden, wenn nicht durch Insulin das die Zuckeroxydation normalisiert der Impuls zur Höherstellung des Blutzuckers und zur Gluconeogenie beseitigt wird Die bei dem „verwilderten" nicht ausreichend mit Insulin behandelten Diabetes der dem Diabetes des älteren Menschen ständig, oft über Jahre hin vorhandene NNR Überfunktion kann sich für den menschlichen Organismus verderblich auswirken indem sie der Entwicklung von Retinopathie und Glomerulosklerose (KIMMELSTIEL WILSON) den Boden bereitet Gerade beim älteren, durch diese Komplikationen besonders gefährdeten Diabetiker kann im Gefolge altersbedingter Umstellungen im Endokrinium die erhöhte Aktivität des Hypophysenvorderlappen (HVL-) NNR-Systems und die dadurch bewirkte Gluconeogenie als Ursache der diabetischen Stoffwechselsituation gegenüber der sonst das Krankheitsbild des Diabetes primär kenn

eine Hemmung der Substratproduktion an der Verzweigungsstelle erklären Da die Michaeliskonstanten der *hierfür in Frage* kommenden Enzyme noch nicht genau bekannt sind, läßt sich *bis heute nicht entscheiden*, ob diese Erklärung zutrifft Tatsächlich ist aber durch eine große Zahl von Beobachtungen erwiesen, daß bei Diabetes die *Bildung von Glucose* 6 phosphat (die sog *Hexokinasereaktion*) in den meisten *Geweben stark vermindert ist* Quantitative Untersuchungen dieses Vorganges mit radioaktiver Glucose (119) haben ergeben, daß in Leberschnitten diabetischer Ratten *in der Zeiteinheit um 75—90%* weniger Glucose 6 phosphat aus Glucose gebildet wird als in der Norm Die Analyse der Bedeutung dieses Phänomens stößt jedoch auf Schwierigkeiten, da die Phosphorylierung der Glucose sich nicht im homogenen Milieu der Gewebsflüssigkeit vollzieht, sondern mit dem *Durchtritt der Glucose aus* dem extracellulären Raum *in das Zellinnere* gekoppelt ist Das phosphorylierende Enzym Hexokinase ist nicht frei gelöst in den Geweben vorhanden, sondern an der intracellulären Oberfläche der Zellmembran adsorbiert (44, 45, 228) Offenbar liegt hierin die besondere physiologische Bedeutung dieser einleitenden Reaktion des gesamten Kohlenhydratstoffwechsels, die den mit dem Blutplasma herangeführten Traubenzucker als Phosphorsäureester in der Zelle festhält und so dem Angriff der nur innerhalb der Zelle vorhandenen, abbauenden Enzyme zugänglich *macht* Das Versagen dieser Reaktion in den Organen des Diabetikers legt also den Kohlenhydratstoffwechsel bereits an seiner Wurzel lahm Jedoch ist bis heute nicht restlos klar, ob der Defekt, der zu diesem Versagen führt, den rein enzym*chemischen Prozeß* der Phosphorylierung oder den mehr physikalisch chemischen des Durchtritts der Glucose durch die Zellmembran betrifft

Cori und seine Mitarbeiter, die 1945 die Verminderung der Glucosephosphory [illegible]

[illegible]

Umfang bestätigen lassen, eine Beeinträchtigung der Hexokinaseaktivität im engeren Sinne konnte weder bei menschlichem (48) noch bei experimentellem Diabetes (49, 50) mit Sicherheit nachgewiesen werden Gegen die Theorie einer Verminderung der Hexokinasewirkung in den Organen bei Diabetes spricht auch, daß die von Cori und Mitarbeitern gefundene Hemmwirkung von HVL- und Nebennierenextrakten bei Verwendung zellfreier Hexokinasepräparate durch Insulin nicht eindeutig beeinflußt oder gar beseitigt werden kann (51, 52, 53), andererseits die Insulinwirkung von den Bedingungen, die die Hexokinaseaktivität im Muskel beeinflussen (z B der ATP-Konzentration), weitgehend unabhängig ist (54) Nach all diesen Beobachtungen ist es unwahrscheinlich, daß die Primärstörung des diabetischen Stoffwechsels an der Hexokinasereaktion selbst angreift vielmehr spricht vieles dafür, daß die erwähnte Beeinträchtigung der Glucosephosphorylierung, die bei oberflächlicher Betrachtung eine Hexokinasehemmung vortäuscht, nur das Begleitphänomen eines viel fundamentaleren Vorganges ist, nämlich einer Blockierung des Eintrittes der Glucose in die Zelle Einen derartigen Vorgang hat R Höber bereits 1914 als Ursache der diabetischen Stoffwechselstörung diskutiert (55) Tatsächlich sinkt bei Alloxandiabetes und im Hungerzustand, der in vieler Hinsicht der diabetischen Situation ähnlich ist, die intracelluläre Glucosekonzentration bis auf Null ab, während Insulin sie über die Norm erhöht (56)

Da die *primäre Insulinwirkung* mit größter Wahrscheinlichkeit in einem spezifischen *„aktiven" Transport von Glucose durch die Zellmembran* besteht, dessen Energiebedarf durch erhöhte Intensität der oxydativen Phosphorylierung gedeckt wird (S 246),

und weiterhin unter dem einer Störung der Glucoseproduktion. Beide in sich komplexe Vorgänge müssen, um in ihrer vollen Bedeutung für die diabetische Stoffwechselstörung gewürdigt zu werden, wieder in zwei Richtungen analysiert werden: Aufgliederung in die einzelnen Teilprozesse und Untersuchung der steuernden (im wesentlichen hormonalen) Mechanismen, denen sie unterliegen.

Allgemeine Kennzeichen des diabetischen Kohlenhydratstoffwechsels

Die multiplen Entgleisungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die das Grundphänomen des Diabetes darstellen, können nur aus genauer Kenntnis der Einzelprozesse der Reaktionskette dieses Stoffwechsels heraus verstanden werden. Da jeder dieser Einzelprozesse von der katalytischen Mitwirkung spezifischer Enzyme abhängig ist, stellt die Berücksichtigung gewisser Grundtatsachen der Enzymologie eine Voraussetzung für das Verständnis der diabetischen Fehlleistung dar. Dazu gehört zunächst die Gültigkeit des *Massenwirkungsgesetzes* und die Tatsache der grundsätzlichen *Reversibilität enzymatischer Reaktionen*. Stellt man diese Faktoren in Rechnung, so wird ohne weiteres klar, daß innerhalb der Kette der Abbaureaktionen, die insgesamt ein dynamisches, durch Gleichbleiben der ein- und ausströmenden Materialmengen konstant gehaltenes Fließgleichgewicht repräsen

gedrosselt ist) sogar eine gegenläufige Reaktion in Richtung Synthese auslösen muß, diese wird zunächst die vorangehenden, später aber, vor allem wenn Endprodukte der Reaktionskette durch intaktgebliebene Seitenreaktionen eingeschleust werden, auch die folgenden Kettenglieder betreffen. Auf diese Weise kann auch ein auf der Stufenleiter der Abbaureaktionen weit unten befindlicher enzymatischer Block, der an sich den primären Abbau der Glucose gar nicht in Mitleidenschaft zieht, im Endeffekt eine Anstauung von Glucose (und damit Hyperglykämie und Glucosurie) herbeiführen. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß ein den normalen Verhältnissen entsprechender, ausgewogener Glucosedurchfluß im System der Zuckerabbaureaktionen mit einer bestimmten „stationären" Konzentration der einzelnen Intermediärprodukte dieses Abbaues verknüpft ist, und daß sich eine Entgleisung des Stoffwechsels, wie sie beim Diabetes vorliegt, in einer Veränderung der stationären Zwischenstoffkonzentrationen äußern muß.

Diese Beziehungen können dann einen äußerst komplizierten Charakter annehmen, wenn am Umsatz *eines* Zwischenproduktes zwei oder mehrere Enzyme beteiligt sind, also eine *Verzweigung des Stoffwechsels* eintritt, wie dies z. B. bei dem Glucose-6-phosphat oder der Brenztraubensäure der Fall ist. Sind die die Durchsatzgröße des Zwischenproduktes bestimmenden Substrataffinitäten der einzelnen an der Verzweigung beteiligten Fermente verschieden, so wird sich eine Veränderung der Konzentrationen des Ausgangssubstrates auf den Durchsatz in den einzelnen Verzweigungsreaktionen verschieden auswirken, so daß eine Verlagerung des Abbaues von einer unter normalen Verhältnissen an der Verzweigungsstelle bevorzugten Reaktion auf eine andere erfolgen, also der Abbau nicht nur quantitativ beeinträchtigt, sondern

der Stufe des aktiven Acetates ist, wie aus zahlreichen Beobachtungen hervorgeht die Weiterverwertung der Kohlenhydratabbauprodukte gehemmt, so daß ein zusätzlicher spezifischer Defekt an dieser Stelle der Enzymkette des E M Weges angenommen werden muß Sowohl die Acetylierungsprozesse (68), der Einbau von Acetat in Citrat (70) und in Fettsäuren (71, 72, 73) als auch die Oxydation von Acetat über den Tricarbonsäurecyclus zu CO_2 (69) sind bei Diabetes stark beeinträchtigt, wahrscheinlich infolge ungenügender Verfügbarkeit des für diese Reaktionen notwendigen Coenzyms A in reduzierter Form (SH Form) Die geringfügige Minderung der Pyruvatverwertung in Organen diabetischer Tiere ist indirekt durch eine Rückstauung infolge der Blockierung des Acetatumsatzes bedingt Zu diesem am Acetat angreifenden und damit die Citronensäuresynthese bedrohenden (70) biochemischen Defekt kommt noch hinzu, daß im gedrosselten und durch ATP Mangel behinderten Ablauf der diabetischen Zuckeroxydation auch die primär aus Phosphobrenztraubensäure und CO_2 entstehende Oxalessigsäure nicht in genügender Menge zur Verfügung steht, und daher die Citronensäuresynthese bei Diabetes noch von einer zweiten Seite her beeinträchtigt ist

Ein solcher Mangel an Oxalessigsäure wiederum kann dazu führen, daß das beim intermediären Abbau der Fettsäuren in großen Mengen anfallende aktive Acetat nicht wie in der Norm über den Citronensäurecyclus umgesetzt werden kann, sondern zunächst unverwertet angestaut und weiterhin, infolge der Reversibilität der Acetessigsäurespaltung, in der Leber in *Acetessigsäure* umgewandelt wird (74) Durch diese dem physiologischen Mechanismus entgegengesetzte Kondensationsreaktion werden zunächst aus zwei Molekülen aktiven Acetates je ein Molekül „aktive" Acetessigsäure und Coenzym A gebildet, in einer weiteren spontan verlaufenden Reaktion zerfällt die zunächst entstandene „aktive" Acetessigsäure in freie Acetessigsäure und Coenzym A (75) Infolge dieser dauernden Weiterveränderung des primär gebildeten Syntheseproduktes der aktiven Acetessigsäure werden ständig neue Mengen von „aktivem" Acetat in diese Synthesereaktion eingeschleust, so daß schließlich das gesamte unverwertete aktive Acetat sich im diabetischen Organismus als Acetessigsäure wiederfindet *Dies ist die zur diabetischen Acidose führende Primärreaktion* Aus der Acetessigsäure, die ihr unmittelbares Produkt ist, kann in längst bekannten enzymatischen Folgereaktionen einerseits durch reversible Hydrierung β Oxybuttersäure, auf der anderen Seite durch Decarboxylierung Aceton entstehen Acetessigsäure, β Oxybuttersäure und Aceton werden als Acetonkörper (Ketonkörper) zusammengefaßt Außer dem „aktiven" Acetat, welches im intermediären Fettsäurestoffwechsel gebildet wird, sind auch die „ketoplastischen" Aminosäuren Leucin, Phenylalanin und Tyrosin Acetessigsäurebildner (76a)

Die Bedrohung, die dem diabetischen Organismus aus der Acetonkörperbildung erwächst, ist eine doppelte Sie besteht einmal in der Acidosegefahr, die dadurch gegeben ist, daß Acetessigsäure und β Oxybuttersäure relativ starke Säuren (pK_a 3,6, 4 8) sind, und weiterhin in der Tatsache, daß die Acetonkörper als lipoidlösliche Stoffe leicht durch alle Zellwände permeieren und im Zellinnern narkotische Effekte entfalten (76b) Die Acetonkörperproduktion untersteht einer komplizierten, noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärten endocrinen Steuerung (S 265) Sowohl das Wachstumshormon des HVL als auch die Glykosteroide der Nebennierenrinde verstärken die Ketonkörperbildung Da diese Hormone im diabetischen Organismus eine erheblich vergrößerte Aktivität aufweisen, im Hunger (von extremen Stadien und vom Hungerdiabetes abgesehen) dagegen nicht, wird verständlich, daß die Acetonkörperproduktion bei Diabetes beträchtlichere Ausmaße annehmen kann als im Hungerzustand

hydratstoffwechsel beteiligten sulfhydrylhaltigen Enzyme (Mercaptoenzyme, S 232) vor Oxydation und dadurch vor Inaktivierung zu schützen So erklärt sich die blutzuckersenkende Wirkung des Glutathions und anderer SH-Verbindungen (20) Die Störungen des Schwefelstoffwechsels, die mit großer Regelmäßigkeit bei Diabetes angetroffen werden, sind im wesentlichen mit der physiologischen Funktion der Sulfhydrylverbindungen (Glutathion, Coenzym A, reduzierte Liponsäure, Mercaptoenzyme) im Kohlenhydratstoffwechsel in Verbindung zu bringen

Als eindrucksvolle Illustration der Gefährdung, welcher die Energieversorgung des diabetischen Organismus ausgesetzt ist, muß die Tatsache bezeichnet werden, daß der Gehalt der Organe an Substanzen mit *„energiereichen" Phosphatverbindungen*, die im Stoffwechsel als transportable und ubiquitär verwendbare Speicherformen chemischer Energie fungieren, bei Diabetes und im Hungerzustand in signifikanter Weise vermindert ist (21) Dieser Befund, der vor allem das Adenosintriphosphat (ATP) betrifft, erklärt sich unmittelbar aus der vorangehend beschriebenen Herabsetzung des Hydrierungsgrades der Pyridinnucleotide Die Übertragung des bei Diabetes nur in stark vermindertem Umfang verfügbaren Hydrierungswasserstoffes von den Pyridinnucleotiden über das Cytochromsystem auf den Luftsauerstoff erzeugt im Durchschnitt drei energiereiche Bindungen in Form von ATP pro Sauerstoffatom Fehlt also der Hydrierungswasserstoff, so kann das zur Energieversorgung notwendige ATP nur in unzureichender Menge aus nichtoxydativen Teilreaktionen des Kohlenhydratabbaues (z B der Enolasereaktion) gebildet werden, die jedoch wegen des behinderten Durchsatzes in dieser Reaktionskette nur in verlangsamtem, mit dem Energiebedarf nicht Schritt haltendem Tempo ablaufen Die Verarmung der Organe und der roten Blutzellen des diabetischen Organismus an ATP ist von vielen Seiten bestätigt (22, 23 24) und ergänzt worden durch die Beobachtung daß Insulin, welches die Fähigkeit zur Zuckeroxydation wiederherstellt, bei Diabetes den verminderten Organbestand an energiereichen Phosphatbindungen und ihre verringerte Regenerationsgeschwindigkeit normalisiert (25)

Zu der Verminderung der ATP Synthese bei Diabetes steht die Tatsache, daß der Grundumsatz des Zuckerkranken normal ist, nicht im Widerspruch, da Calorienproduktion und Bildung energiereicher Verbindungen sich nicht parallel verhalten müssen

Spezielle Biochemie des diabetischen Kohlenhydratstoffwechsels

Die Störung des Glucoseabbaues bei Diabetes und ihre Folgen

Die Gewinnung von Energie durch Abbau von Kohlenhydraten vollzieht sich in der gesamten belebten Natur, in Bacterien, Pflanzen und Tieren, von unbedeutenden, individuellen Abweichungen abgesehen, nach den gleichen Gesetzen Es entspricht der grundlegenden Bedeutung dieses lebenswichtigen Vorganges, daß er nicht, wie man noch vor wenigen Jahren annahm, nach einer einheitlichen Reaktionsfolge, einem einzigen Prinzip gehorchend, abläuft, sondern auf mehreren, sich ergänzenden Parallelwegen seinem Ziel zustrebt und durch Ausweich- und Ersatzreaktionen eine stete Funktion des Gesamtprozesses garantiert

Die Entdeckung daß der klassische, in seinen Einzelphasen durch EMBDEN und MEYERHOF aufgeklärte zu Brenztraubensäure oder Milchsäure führende „glykoly-

stoff verarmten diabetischen Organismus (S. 222) leichter realisierbar ist als der Fettsäureaufbau. Eine einfache Überschlagsrechnung ergibt, daß für die Umwandlung von 18 Molekülen aktiver Essigsäure in 2 Moleküle Stearinsäure 32, in ein Molekül Cholesterin (über β-Methylcrotonsäure) dagegen nur 4 Moleküle Wasserstoff benötigt werden. Im diabetischen Organismus ist also die Lipoidsynthese auf Kosten der Fettsäureproduktion in Richtung Cholesterinbildung abgelenkt. Insulin vermag diese Fehlsteuerung zu korrigieren und die Cholesterinsynthese zugunsten vermehrten Fettsäureaufbaues zurückzudrängen (S. 244), *indem es den Hydrierungsgrad der* Coenzyme und die Bildung energiereicher Verbindungen (aktiver Fettsäuren) intensiviert. Die Bedeutung der gesteigerten Cholesterinproduktion für den zuckerkranken Organismus liegt nicht nur in der Gefahr atheromatöser und sklerotischer Prozesse an Gefäßen und Organen, sondern auch darin, daß infolge des vermehrten Cholesterinangebotes auch die sich vom Cholesterin ableitenden Hormone der NNR in vermehrtem Umfang gebildet werden und durch ihre gluconeogenetische Wirkung die Stoffwechsellage der Zuckerkranken ungünstig beeinflußen.

Jenseits des aktiven Acetates, also innerhalb des Citronensäurecyclus, sind bisher keine spezifischen Blocks im enzymatischen Ablauf der Zuckeroxydation beim Diabetiker bekannt geworden. Die Verminderung der Säuren des Tricarbonsäurecyclus in den Organen alloxandiabetischer Tiere (89) ist lediglich als eine sekundäre Folge der soeben erörterten Störung des diesen Cyclus einleitenden Primärvorganges, nämlich des Einbaues von aktivem Acetat in Citronensäure aufzufassen. Bei Diabetes sind also Störungen des Zuckerabbaues mit Sicherheit bisher nur im Stadium des Zuckertransportes in das Zellinnere sowie auf der Stufe des aktiven Acetats nachgewiesen worden. Das schließt aber nicht aus, daß unter speziellen Bedingungen eine dem Diabetes wesensgleiche *Stoffwechselstörung durch experimentelle Blockierung aller Einzelstufen des E. M. Weges und des Citronensäurecyclus* erzeugt werden kann. Unterbrechungen des Glykolyseweges (E. M. Weges) auf der Stufe des Triosephosphates durch Jodessigsäure (90, 91), welche die SH-Gruppen der Triosephosphatdehydrogenase ausschaltet, und auf der Stufe der 2-Phosphorglycerinsäure durch Fluorid, das die Enolase inaktiviert (92, 93), führen in gleicher Weise zu Hyperglykämie und Ketonämie, also diabetesähnlichen Stoffwechselsituationen. Wird die Weiterverwertung der Citronensäure selbst durch Fluoressigsäure gehemmt, so resultiert aus dieser Unterbrechung des oxydativen Zuckerabbaues ebenso ein Diabetes (94, 95), wie wenn eine solche Unterbrechung auf der Stufe der Bernsteinsäure durch Malonat herbeigeführt wird (96). Die eben erwähnte Wirkung der Jodessigsäure ist nur der Sonderfall eines generellen Effektes, der darin besteht, daß Einverleibung von SH-bindenden oder oxydierenden Substanzen im Organismus eine diabetische Stoffwechsellage herbeiführt, indem diese Stoffe die SH-Gruppen der am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Mercaptoenzyme durch Bindung oder Oxydation inaktivieren (S. 223). Schon Disulfide können in diesem Sinne wirksam sein (97), in noch höherem Maße gilt dies für oxydierende Stoffe wie Alloxan (98, 99), Chromate (100), Dehydroascorbinsäure (101) oder Lactoflavin in hohen Dosen (102). Alloxan verdankt mindestens einen Teil seiner diabetogenen Wirkung der Tatsache, daß es eine oxydative Bindung und Zerstörung der im Gewebe vorkommenden Sulfhydrylgruppen herbeiführt (103). Dasselbe scheint auch für Adrenalin zu gelten, welches den SH-Gehalt von Leber und Niere herabsetzt (104). Die diabetogene Wirkung der oxydativen

Abb 54 *Citronensaurecyclus (Tricarbonsaurecyclus)*

stuck des Vorganges der photosynthetischen Kohlensäureassimilation in allen grunen Pflanzen und damit einen der fundamentalsten Reaktionsablaufe der belebten Natur dar (26) sondern er findet sich auch als Haupt oder einziger Weg der Energiegewinnung bereits in ganz primitiven Lebewesen wie wachsenden Bacterien und niederen Pilzen (27 28) und weiterhin in der gesamten Tierwelt von Seeigeleiern Wurmern und Insekten (29 30 31) angefangen bis zum Säugetier und Menschen (32) Sein Vorrang im Kohlenhydratstoffwechsel vor dem E M Abbauweg geht daraus hervor daß kein Lebewesen bekannt ist in dem der D H Cyclus nicht nachweisbar wäre während mehrere existieren die ohne den E M Abbauweg auskommen (z B Pseudomonas fluorescens) Im Organismus des Säugetieres fehlt der D H Cyclus im Skelettmuskel und im Gehirn nahezu vollig (33 34 35) am oxydativen Kohlenhydratumsatz der Nieren nimmt er zu etwa 20% (35) der Cornea zu etwa 35% (36) der Leber Lunge und Milz zu 50—70% (34 35) also in uberwiegendem Umfang teil und stellt in der Nebenniere der lactierenden Brustdruse und der Augenlinse (34 37, 38) praktisch den einzigen Weg der Energieproduktion aus Kohlenhydrat dar Manches spricht dafur daß der D H-Cyclus die wesentlichste Energiequelle des Organismus ist während der E M Weg und der Tricarbonsäurecyclus normalerweise der Aminosäure und Fettsynthese zu dienen scheinen (31, 39)

ausgeht erklärt die Vermehrung der Cholesterinproduktion bei Diabetes Diese wird noch dadurch begünstigt daß ihr Bedarf an Hydrierungswasserstoff weitaus geringer ist als der der Fettsäuresynthese und daß sie daher bei dem an Hydrierungswasserstoff verarmten diabetischen Organismus (S 222) leichter realisierbar ist als der Fettsäureaufbau Eine einfache Überschlagsrechnung ergibt daß für die Umwandlung von 18 Molekülen aktiver Essigsäure in 2 Moleküle Stearinsäure 32 in ein Molekül Cholesterin (über *β* Methylcrotonsäure) dagegen nur 4 Moleküle Wasserstoff benötigt werden Im diabetischen Organismus ist also die Lipoidsynthese auf Kosten der Fettsäureproduktion in Richtung Cholesterinbildung abgelenkt, Insulin vermag diese Fehlsteuerung zu korrigieren und die Cholesterinsynthese zugunsten vermehrten *Fettsäureaufbaues zurückzudrängen* (S 244) indem es den Hydrierungsgrad der Coenzyme und die Bildung energiereicher Verbindungen (aktiver Fettsäuren) intensiviert Die Bedeutung der gesteigerten Cholesterinproduktion für den zuckerkranken Organismus liegt nicht nur in der Gefahr atheromatöser und sklerotischer Prozesse an Gefäßen und Organen, sondern auch darin daß infolge des vermehrten Cholesterinangebotes auch die sich vom Cholesterin ableitenden Hormone der NNR in vermehrtem Umfang gebildet werden und durch ihre gluconeogenetische Wirkung die Stoffwechsellage der Zuckerkranken ungünstig beeinflußen

Jenseits des aktiven Acetates also innerhalb des Citronensäurecyclus sind bisher keine spezifischen Blocks im enzymatischen Ablauf der Zuckeroxydation beim Diabetiker *bekannt geworden Die Verminderung der Säuren des Tricarbonsäurecyclus* in den Organen alloxandiabetischer Tiere (89) ist lediglich als eine sekundäre Folge der soeben erörterten Störung des diesen Cyclus einleitenden Primärvorganges nämlich des Einbaues von aktivem Acetat in Citronensäure aufzufassen Bei Diabetes sind also Störungen des Zuckerabbaues mit Sicherheit bisher nur im Stadium des Zuckertransportes in das Zellinnere sowie auf der Stufe des aktiven Acetats nachgewiesen worden Das schließt aber nicht aus daß unter speziellen Bedingungen eine *dem Diabetes wesensgleiche Stoffwechselstörung durch experimentelle Blockierung aller Einzelstufen des E M Weges und des Citronensäurecyclus* erzeugt werden kann Unterbrechungen des Glykolyseweges (E M Weges) auf der Stufe des Triosephosphates durch Jodessigsäure (90 91) welche die SH Gruppen der Triosephosphatdehydrogenase ausschaltet und auf der Stufe der 2 Phosphorglycerinsäure durch Fluorid das die Enolase inaktiviert (92 93) führen in gleicher Weise zu Hyperglykämie und Ketonämie also diabetesähnlichen Stoffwechselsituationen Wird die Weiterverwertung der Citronensäure selbst durch Fluoressigsäure gehemmt so resultiert aus dieser Unterbrechung des oxydativen Zuckerabbaues ebenso ein Diabetes (94 95) wie wenn eine solche Unterbrechung auf der Stufe der Bernsteinsäure durch Malonat herbeigeführt wird (96) Die eben erwähnte Wirkung der Jodessigsäure ist nur der *Sonderfall eines generellen Effektes* der darin besteht, daß *Einverleibung* von SH bindenden oder oxydierenden Substanzen im Organismus eine diabetische Stoffwechsellage herbeiführt indem diese Stoffe die SH Gruppen der am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Mercaptoenzyme durch Bindung oder Oxydation inaktivieren (S 223) Schon Disulfide können in diesem Sinne wirksam sein (97) in noch höherem Maße gilt dies für oxydierende Stoffe wie Alloxan (98 99) Chromate (100) Dehydroascorbinsäure (101) oder Lactoflavin in hohen Dosen (102) Alloxan verdankt mindestens *einen Teil seiner diabetogenen* Wirkung der Tatsache daß es eine oxydative Bindung und Zerstörung der im Gewebe vorkommenden Sulfhydrylgruppen herbeiführt (103) Dasselbe scheint auch für Adrenalin zu gelten welches den SH Gehalt von Leber und Niere herabsetzt (104) Die diabetogene Wirkung der oxydativen

der anteiligen Aktivitäten der beiden Abbauwege benutzt werden zum mindesten in quantitativer Hinsicht nur eine begrenzte Immerhin weisen die vorliegenden Daten darauf hin daß im Diabetes und im chronischen Hungerzustand, dessen Stoffwechselsituation ja der des Diabetikers verwandt ist (35 40 41), eine ihrem Mechanismus nach noch ungeklärte Umschaltung des ohnehin eingeschränkten oxydativen Zuckerabbaus in der Leber vom D H Cyclus zum E M Weg und weiterhin zum Citronensäurecyclus vorliegt Auf diese Weise wird gleichzeitig die *Verminderung des Ribonucleinsäuregehaltes* der Organe bei Diabetes (40) und im Hungerzustand (40 42) verständlich da Ribosephosphat auf dem Abbauweg der Glucose im D H Cyclus liegt Diesem Befund entspricht die Tatsache, daß in der diabetischen Leber die Aktivität der Enzyme des D H Cyclus (speziell die Glucose 6 phosphat und 6 Phosphorgluconatdehydrase) stark vermindert ist (40)

Es ist klar daß dieser metabolische Defekt in erster Linie diejenigen Organe betreffen muß die einen hohen Anteil ihrer Energie aus dem D H Abbaumodus beziehen, also vor allem *Leber Nebenniere* und *Augenlinse* so erklärt sich wahrscheinlich das Auftreten von Leberfunktionsstörungen von Umstellungen in der incretorischen Aktivität der NNR und von Katarakt bei Diabetes Auf der anderen Seite wird plausibel daß die schon normalerweise den E M Weg zur Energieproduktion aus Kohlenhydraten benutzenden und daher durch den Ausfall des direkten oxydativen Weges nicht betroffenen Organe wie Muskulatur und Zentralnervensystem beim unkomplizierten Diabetes in ihrer Funktion nicht beeinträchtigt werden Noch ungeklärt ist die Frage ob die Verminderung des oxydativen Kohlenhydratabbaues nach Dickens Horecker bei Diabetes primär mit einer hormonalen Fehlsteuerung verknüpft ist Eine Blockierung der Kohlenhydratoxydation in der fast nur über Enzyme des D H Cyclus verfügenden Nebenniere könnte zur Folge haben daß das dort unter einem gegenüber der Norm vermehrten Umfang für eine Reaktion zur Verfügung steht durch die Steroidvorstufen der NNR Hormone zu gluconeogenetisch (diabetogen) wirksamen 11 Oxysteroiden vom Typus des Cortisons (S 260) oxydiert werden, die oxydative Bildung dieser Hormone in der NNR erfolgt nur in Gegenwart von TPN+(43) Auf diese Weise wurde sich eine causale Verknüpfung der Störung des Kohlenhydratabbaues bei Diabetes mit der gleichzeitig vorhandenen, durch die NNR vermittelten Glucoseüberproduktion und damit die Möglichkeit einer integrierenden Betrachtungsweise der enzymatischen und hormonalen Störungen im diabetischen Organismus ergeben

Die letzten Ursachen für die Drosselung der direkten Kohlenhydratoxydation im diabetischen Organismus ohne gleichzeitige und gleich große Einschränkung des glykolytischen Abbauweges sind nicht völlig klar Es kann aber kein Zweifel sein daß hierfür eine enzymatische Fehlleistung verantwortlich ist, die gleichzeitig beide Abbauwege beeinflußt, ihnen also vorgeschaltet sein muß Da sowohl der direkt oxydative als auch der glykolytische Abbaumodus vom Glucose 6 phosphat ihren Ausgang nehmen liegt es nahe anzunehmen daß die Bildung dieses Esters aus freier Glucose bei Diabetes blockiert ist Da hier eine Verzweigung des Zuckerstoffwechsels vorliegt (S 236) und die Halbwertsättigung der beiden am weiteren Umsatz des Glucose 6 phosphats nach Embden Meyerhof und nach Dickens Horecker beteiligten Enzyme bei verschiedenen Substratkonzentrationen erfolgt, ließe sich die ungleiche Beeinflussung der beiden Abbauwege, wie auf Seite 221 ausgeführt, durch

Die Steigerung der Glucoseneubildung (Gluconeogenie, Glykoneogenese) bei Diabetes

Fußend auf Versuchen von KÜLZ (1875) war B NAUNYN bereits 1893 zu der Auffassung gekommen daß die diabetische Stoffwechselstorung im wesentlichen durch eine Neubildung von Zucker aus Vorstufen von Nichtkohlenhydratcharakter vorwiegend aus Eiweiß gekennzeichnet sei (Überproduktionstheorie des Diabetes) Fur diese Auffassung konnten G LUSK, LUTHJE und JANNEY in den beiden ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts weitere Unterlagen beibringen Wahrend diese Autoren das Eiweiß in den Vordergrund der Zuckerneubildung stellten bemuhte sich GEELMUYDEN (1923) um den Nachweis daß das Fett die wesentlichste Quelle der Zuckerneubildung bei Diabetes sei, ohne jedoch mit dieser Theorie bei anderen Klinikern vor allem bei THANNHAUSER Anerkennung zu finden Beiden Forschergruppen gelang es nicht den Universalitatsanspruch der Überproduktionstheorie von NAUNYN in vollem Umfang experimentell zu rechtfertigen, und erst mit den modernen Methoden der Isotopentechnik ist es moglich gewesen Art und Umfang der glykoneogenetischen Ab und Umbauprozesse im diabetischen Organismus abzugrenzen und den Beweis dafur zu erbringen, daß bei menschlichem und experimentellem Diabetes stets neben der Einschrankung der Glucoseoxydation auch eine Glucoseneubildung am Zustandekommen von Hyperglykämie und Glucosurie ursächlich beteiligt ist (I 113) (Tab 50 und 51) Daß die bisher beschriebenen am Glucosetransport durch die Zellmembran und am Glucoseabbau angreifenden Stoffwechseldefekte im diabetischen Organismus nicht ausreichen, um einen Diabetes hervorzurufen zeigen neuere Versuche mit dem Glucoseantagonisten 2 Desoxyglucose Dieser Zucker verhindert durch kompetitive Verdrangung den Glucoseeintritt in d e

[illegible] und alloxandiabe [illegible] nthält

(113)
n e

Nr	Zahl der Tiere	Vorbehandlung	Glykogen: Ausgangswert (a)	Glykogen: Synthese aus Glucose und Pyruvat (b)	Glykogen: Synthese aus unbekannten Quellen (b)	Glykogen: Glykogenolyse (c)	Glykogen: Bilanz (b — c)	Glucose: Aufnahme (d)	Glucose: Abgabe gesamt (e)	Glucose: Abgabe davon durch Gluconeogenese (e — c)
1	6	f normal	149 5	50 3	0	35 3	+15 0	61 0	69 0	33 7
2	5	f A	125 2	6 4	0	44 2	—37 8	3[illegible] 2	158 0	113 8
3	[illegible]	f P	140	7 8	0	40 8	—33 0	4 0	92 0	51 2
4	5	f Adr	55 7	26 7	2 5	7 8	+21 4	53 0	67 4	59 6
5	6	f Au Adr	47 6	13 8	0 2	12 5	+ 1 5	23 5	76 2	63 7
6	6	n normal	3 3	22 0	0	0	+22 0	33 6	39 6	39 6
7	8	n A	49 5	?		?	—17 1	16 8	[illegible]3	?
8	[illegible]	n P	101 0	4 2	0	20 0	—15 8	21	112	92

ist anzunehmen, daß bei allen direkt oder indirekt durch Insulinmangel bedingten Diabetesformen als grundlegender und allen anderen Störungen vorgeschalteter Defekt eine Blockierung des Glucosetransportes aus dem extracellulären Raum ins Zellinnere zugrunde liegt. Bei Alloxandiabetes ist der Transport der Glucose in die Zelle hinein verlangsamt und wird durch Insulin normalisiert (57), dementsprechend ist bei Diabetes der Glucosegehalt des Zellinneren vermindert, während er im Falle einer Hexokinasehemmung und eines intakten Glucosetransfers erhöht sein müßte. Offenbar wird erst durch diese Transporthemmung der Kontakt der Glucose mit der an der Innenseite der Zellmembran fixierten Hexokinase verhindert, wodurch eine Hemmung der Hexokinase bei Diabetes vorgetäuscht wird, jedoch ist der Glucosetransport der die Größe der Glucoseaufnahme und -verwertung limitierende Faktor (57).

Obwohl also *Glucosetransport und Hexokinasewirkung auf demselben Niveau des Zuckerstoffwechsels liegen und räumlich und zeitlich aneinander gekoppelt sind*, hat die durch differenzierte Techniken möglich gewordene Trennung beider Vorgänge ergeben (58, 59), daß die Störung des Transfermechanismus das zentrale Geschehen beim Insulinmangeldiabetes ist. Damit ist allerdings über die Natur dieser offenbar höchst strukturspezifischen Störung selbst (S. 245) nicht viel ausgesagt, einen Hinweis, worin *sie bestehen könnte, liefert die Beobachtung* (60), *daß zwischen der Fähigkeit der Glucose und ihrer Strukturanalogen, durch Zellmembranen zu* treten, und ihrer Eigenschaft, als Substrat des Enzyms Mutarotase zu dienen und dabei in eine „bevorzugt resorbierbare Form" (66) überzugehen, eine enge Beziehung besteht. Vom Standpunkt der Ökonomie des Kohlenhydratstoffwechsels erscheint die Zusammenarbeit von insulinabhängigem Glucosetransfer durch die Zellmembran und Hexokinasewirkung sehr sinnvoll. *Da nur Glucose, aber nicht Glucose-6-phosphat durch die Zellmembran tritt, andererseits die Hexokinasereaktion, durch* welche Glucose in Glucose-6-phosphat umgewandelt wird, ein irreversibler Prozeß ist, stellt diese Reaktion offenbar einen Abfangmechanismus dar, wodurch die in die Zelle eingeschleuste Glucose am Verlassen der Zelle gehindert wird, so daß sie dem Abbau durch intracelluläre Enzyme nicht entgehen kann. Im Diabetes wird durch die Drosselung des Glucoseeintrittes in die Zelle und infolge des Fehlens *zuckeroxydierender Mechanismen im extracellulären Raum* die Gesamtheit der an der Glucose

Die Blockierung des Glucoseeintritts in die Zelle bewirkt auf der *einen* Seite eine [illegible]

[illegible]

derung der Zuckeroxydation in der Zelle, ohne daß zusätzliche Einschränkungen im Ablauf enzymatischer Teilprozesse des Zuckerabbaues bei Diabetes vorhanden zu sein brauchen. Dem entspricht, daß bei Pancreas- und Alloxandiabetes mit einwandfreier Methodik keine direkten Störungen des Abbauweges von Glucose und Milchsäure bis zum „aktiven" Acetat gefunden werden konnten (62, 63, 64). Nach Isotopendaten, die einen Vergleich der CO_2-Bildung aus carboxylmarkiertem Lactat bei normalen und diabetischen Ratten ermöglichen, ist die Decarboxylierung der Brenztraubensäure bei Diabetes gegenüber der Norm eher verstärkt (65). Auch die Verwertung des Glycerins (aus Fetten und Phosphatiden) über Triosephosphat und Brenztraubensäure (67) findet bei Diabetes in normalem Umfang statt. Erst auf

Die Steigerung der Glucoseneubildung (Gluconeogenie, Glykoneogenese) bei Diabetes

Fußend auf Versuchen von KULZ (1875) war B NAUNYN bereits 1893 zu der Auffassung gekommen, daß die diabetische Stoffwechselstorung im wesentlichen durch eine Neubildung von Zucker aus Vorstufen von Nichtkohlenhydratcharakter, vorwiegend aus Eiweiß gekennzeichnet sei („Überproduktionstheorie" des Diabetes) Fur diese Auffassung konnten G LUSK, LUTHJE und JANNEY in den beiden ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts weitere Unterlagen beibringen Wahrend diese Autoren das Eiweiß in den Vordergrund der Zuckerneubildung stellten bemuhte sich GEELMUYDEN (1923) um den Nachweis, daß das Fett die wesentlichste Quelle der Zuckerneubildung bei Diabetes sei, ohne jedoch mit dieser Theorie bei anderen Klinikern, vor allem bei THANNHAUSER, Anerkennung zu finden Beiden Forschergruppen gelang es nicht, den Universalitatsanspruch der Überproduktionstheorie von NAUNYN in vollem Umfang experimentell zu rechtfertigen, und erst mit den modernen Methoden der Isotopentechnik ist es moglich gewesen, Art und Umfang der glykoneogenetischen Ab und Umbauprozesse im diabetischen Organismus abzugrenzen und den Beweis dafur zu erbringen, daß bei menschlichem und experimentellem Diabetes stets neben der Einschrankung der Glucoseoxydation auch eine Glucoseneubildung am Zustandekommen von Hyperglykamie und Glucosurie ursachlich beteiligt ist (1, 113) (Tab 50 und 51) Daß die bisher beschriebenen, am Glucosetransport durch die Zellmembran und am Glucoseabbau angreifenden Stoffwechseldefekte im diabetischen Organismus nicht ausreichen, um einen Diabetes hervorzurufen, zeigen neuere Versuche mit dem Glucoseantagonisten 2 Deoxyglucose Dieser Zucker verhindert durch kompetitive Verdrängung den Glucoseeintritt in die

Tab 50 *Kohlenhydratstoffwechsel von Leberschnitten normaler, pancreas und alloxandiabetischer Ratten bei erhaltener und fehlender Nebennierenfunktion* Das Medium (pH 7,4) enthalt in mM/l K⁺ 110 Mg⁺⁺ 20 Ca⁺⁺ 10 Bicarbonat 40, Cl⁻ 90, Pyruvat 40 und Glucose 20 Als markierte Substrate dienten Glucose-1, 2 3, 4 5 6 ¹⁴C und α ¹⁴C Pyruvat Alle Werte ... Ver ... (113 ...

n = Hungertiere (18—24 Std nu), f = gefutterte Tiere

Nr	Zahl der Tiere	Vorbehandlung	Glykogen: Ausgangswert	Glykogen: Synthese aus Glucose und Pyruvat	Glykogen: Synthese aus unbekannten Quellen	Glykogen: Glykogenolyse	Glykogen: Bilanz	Glucose: Aufnahme	Glucose: Abgabe gesamt	Glucose: Abgabe davon durch Gluconeogenie
			a	b		c	b — c	d	e	e — c
1	6	f normal	149,5	50,3	0	35,3	+15,0	61 0	69 0	33 7
2	5	f A	125 2	6,4	0	44,2	—37 8	34,2	158 0	113 8
3	1	f P	140	7,8	0	40,8	—33 0	4 0	92 0	51 2
4	5	f Adr	55 7	26,7	2,5	7,8	+21,4	53 0	67,4	59 6
5	6	f Au Adr	47,6	13 8	0,2	12,5	+ 1,5	23 5	76 2	63 7
6	6	n normal	3 3	22 0	0	0	+22 0	33 6	39 6	39 6
7	8	n A	49,5	?		?	—17,1	16,8	73	?
8	2	n P	101,0	4 2	0	20 0	—15,8	21	112	92

Die Frage, warum bei Diabetes und Kohlenhydrathunger nicht wie in der Norm die zunächst gebildete aktive Acetessigsäure direkt zur aktiven β Oxybuttersäure hydriert, sondern sogleich in freie Acetessigsäure umgewandelt und erst als solche zur freien β Oxybuttersäure hydriert wird, findet wahrscheinlich ihre Beantwortung darin daß die beiden voneinander verschiedenen Enzyme, die die aktive und freie Acetessigsäure reduzieren, bei stark voneinander abweichenden Redoxpotentialen wirksam sind und daß die den diabetischen Organismus kennzeichnende Verschiebung des Redoxpotentials in positiver Richtung lediglich eine Hydrierung der freien Acetessigsäure zuläßt

Da die Acetonkörperproduktion bei Diabetes im wesentlichen eine Folge der Störung des Zuckerabbaues und des daraus resultierenden Defizits an Oxalessigsäure ist kann sie unterdrückt werden durch alle Maßnahmen, die den Durchsatz in der Reaktionskette des Zuckerabbaues normalisieren also entweder durch Insulingaben (S 244) oder durch verstärktes Angebot aller Substanzen, die auf dem Abbauweg der Kohlenhydrate zwischen Glucose und Oxalessigsäure liegen, und die dann, wenn sie in erhöhter Konzentration in den Geweben auftreten, entsprechend dem Massenwirkungsgesetz den Durchfluß durch die Kette der sie umsetzenden Enzyme in Richtung des Abbaues verstärken und so die Oxalessigsäurebildung vergrößern Derartige „*antiketogene*" *Stoffe* sind die zellvertrauten Monosaccharide und ihre Phosphorsäureester, ferner Brenztraubensäure Milchsäure und die Säuren des Tricarbonsäurecyclus (77) eine Reihe von Verbindungen, die durch Seitenreaktionen in den Glucoseabbau hineingeleitet werden können, wie Sorbit (S 240) und die glykoplastischen Aminosäuren (Tab 52), besitzt ebenfalls eine, wenn auch schwächere, antiketogene Wirkung

Eine weitere, in ihren Auswirkungen sehr weit reichende, aber ihrem Chemismus nach noch nicht ganz aufgeklärte Folge der Anstauung von aktivem Acetat und seiner Rückkondensation zu Acetessigsäure ist die Steigerung der *Cholesterinsynthese* im diabetischen Organismus (78, 79) Die seit langer Zeit bekannte Zunahme des Serum und Organcholesterins beim menschlichen Diabetes konnte in Isotopenversuchen am Tier bestätigt werden Cholesterin und Fettsäuren werden zwar im tierischen Organismus in gleicher Weise aus aktivem Acetat aufgebaut, aber die Synthesewege beider Stoffgruppen trennen sich schon in ihren Anfangsstadien, der des Cholesterins verläuft im Gegensatz zu dem der Fettsäuren über freie Acetessigsäure (80, 81) Während also die bei Diabetes in (je nach dessen Schwere) mehr oder weniger großer Menge anfallende Acetessigsäure im Gegensatz zur aktiven Acetessigsäure für die Fettsäuresynthese nicht verwertbar, und ihr Auftreten für die Störung der Fettbildung aus Kohlenhydraten und Aminosäuren im diabetischen Organismus mitverantwortlich ist kann die Acetessigsäure auch ohne Aktivierung in vollem Umfang als Substrat der Cholesterinsynthese dienen (81, 82) Durch enzymatische Kondensation mit einem weiteren Molekül aktiven Acetates entsteht aus ihr in der Leber β Oxy β methylglutarsäure (83) Diese [illegible]

[illegible] Crotonsäure sich zunächst zu dem unmittelbaren Vorläufer des Cholesterins, dem Kryptosterin kondensieren (86), das durch Abspaltung von drei Methylgruppen (als CO_2) in Cholesterin übergeht (87) Dieser ganze Prozeß bedarf, abgesehen von der Primärreaktion (Bildung der Oxymethylglutarsäure), keiner zusätzlichen Aktivierung durch Coenzym A (88) dies und die Tatsache, daß er von der für andere Synthesen nicht verwendbaren, im diabetischen Organismus vermehrt vorkommenden Acetessigsäure

ment gegen alle Auffassungen dar die den unmittelbaren Angriffspunkt der diabetogenen Noxen in die Peripherie verlegen wollen

Die verstarkte Aktivität der Glucose 6 phosphatase erklart mehrere fur den Diabetes typische Stoffwechselphänomene Ihre unmittelbare Folge ist eine Ablenkung des Kohlenhydratumsatzes von der Glykogensynthese hinweg in Richtung vermehrter Glucoseproduktion (Glykogenolyse) Während normalerweise an der vierfachen Verzweigungsstelle des Stoffwechsels auf der Stufe des Glucose 6 phosphates (Abb 57)

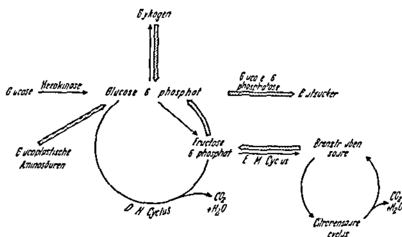


Abb 57 *Zentrale Stellung des Glucose 6 phosphates im Kohlenhydratabbau*

dieses bei reichlichem Glucoseangebot in großem Umfang zu Glykogen aufgebaut wird erfolgt bei Diabetes unter dem Einfluß der verstärkten Wirkung der Glucose-6 phosphatase bei gleichzeitiger Einengung der beiden Abbauwege nach Embden Meyerhof Krebs und Dickens Horecker auf Kosten der Glykogenbildung eine starke Mehrproduktion von freier Glucose aus Glucose 6 phosphat das nicht nur aus der präformierten Glucose des Pfortaderblutes und durch Mobilisierung eventuell vorhandener Glykogenvorrate nachgeliefert wird sondern auch aus den angestauten und entsprechend dem Massenwirkungsgesetz rucklaufig zu Kohlenhydrat aufgebauten Zwischenprodukten der beiden blockierten Abbauwege regeneriert wird S liefern radioaktives Glycerin und Pyruvat in der diabetischen Leber weniger Glykogen und mehr freie Glucose als in der Norm (67) Durch diese Aktivierung der Glucose 6 phosphatase kommen also zwei Effekte zustande eine *verstarkte Glykogenolyse* (Blutzuckerbildung aus Glykogen) wie sie auch in Isotopenversuchen an Leberschnitten bei Alloxandiabetes bewiesen werden konnte (113) (Tab 50) und eine sehr ausgepragte Zuckerneubildung aus den niedermolekularen Zwischenprodukten des Kohlenhydratstoffwechsels

Hinzu tritt als weitere Folge der verstärkten Glucose 6 phosphatase Aktivität in der diabetischen Leber eine *echte Zuckerneubildung* aus Eiweiß und (in geringem Umfang) aus Fettsauren Die seit Jahrzehnten bekannte Glykoneogenese aus Eiweiß deren Umfang in der Klinik aus dem Quotienten $\frac{\text{Harn Glucose}}{\text{Harn N}}$ (S 19) errechnet wurde ist mit Hilfe der modernen Isotopentechnik einer quantitativen Analyse zuganglich geworden In der Leber alloxan und pancreasdiabetischer Tiere ist die Glykoneogenese aus Eiweiß gegenuber der Norm auf das Zwei bis Vierfache erhoht (113) (Tab 50) analoge

Ausschaltung katalytisch wirksamer SH-Gruppen steht in enger Beziehung zu dem Befund (S. 222), daß bei Diabetes stets eine Erhöhung des $\frac{DPN^+}{DPNH}$-Quotienten und eine ... in diese ... abba ... der Umschaltung von der Fettsäure- zur Aceton- und Cholesterinsynthese auswirkt, kann also dadurch, daß er sekundär die Funktionen der am Kohlenhydratumsatz beteiligten Mercaptoenzyme lahmlegt, zu einem bedrohlichen Circulus vitiosus im diabetischen Stoffwechselgeschehen führen.

Die Frage, in welchem Umfang bei Diabetes auch innerhalb des direkten oxydativen Abbauweges (D. H.-Cyclus) enzymatische Blocks existieren, läßt sich bisher nur für die beiden ersten Stufen dieses Weges, die Bildung der 6-Phosphorgluconsäure und des Ribulose-5-phosphates, in bejahendem Sinne beantworten (S. 227). Damit hängt offenbar die schon erwähnte Tatsache zusammen, daß der *D. H.-Abbaumodus* im diabetischen Kohlenhydratstoffwechsel gegenüber dem Abbauweg nach EMBDEN-MEYERHOF-KREBS von vornherein *zurücktritt*. Auch ein weiterer Umbauweg des Glucose-6-phosphates, der in einem Nebenschluß des Kohlenhydratstoffwechsels liegt, nämlich die *Aminierung der Glucose* zu den in Polysaccharidform gebundenen Aminozuckern Glucosamin und Chondrosamin, ist bei Diabetes weitgehend gesperrt (105). Isotopenversuche ergaben, daß im diabetischen Organismus die Bildung und Erneuerung der Muco- und Chondropolysaccharide um 50—70% verringert ist, eine Tatsache, die wesentlich zur Erklärung der Resistenzschwäche von Haut und Bindegeweben des Diabetikers (Neigung zu Infektionen und Gangrän) beitragen kann. Die Hemmung der Aminozuckerbildung beim Diabetiker ist teilweise durch das Unvermögen der Glucose, in die Zellen einzudringen, zusätzlich aber auch durch ungenügende Verfügbarkeit des für diese Synthese erforderlichen L-Glutamins (106) bedingt. Die direkte Oxydation der Glucose zu *Glucuronsäure*, die wahrscheinlich im Sinne eines Überlaufmechanismus wirkt, ist gesteigert (107).

Ein wichtiger mittelbarer Effekt des durch die Hemmung der Kohlenhydratoxydation bedingten Ausfalles an Energie ist in der Einschränkung der *Eiweißsynthese* im diabetischen Organismus zu erblicken. Die Synthese von Peptiden und Proteinen aus Aminosäuren ist ein energieerfordernder Prozeß, der durch Kohlenhydratverbrennung unterhalten werden muß. Daher ist bei menschlichem und experimentellem Diabetes der Aufbau von Eiweiß aus Aminosäuren verringert (108, 109), was zur Anstauung freier Aminosäuren im Blutplasma führt (110). Die verminderte Eiweißbildung trägt zur Entstehung der Eiweißverluste und der negativen N-Bilanz bei (111). Auch die Synthese von Glutathion aus Glycin ist bei Diabetes gestört (112). Insulin beseitigt diese Defekte und wirkt eiweißsparend auf Grund seines Vermögens, Glucose als Energiequelle in das Zellinnere, den Ort der Kohlenhydratoxydation, einzuschleusen und damit den Energiebedarf für die Peptid- und Eiweißsynthese sicherzustellen. Allerdings ist die durch das Versagen der Glucoseoxydation (Insulinmangel) hervorgerufene Einschränkung der Eiweißsynthese in ihren Folgen schwer zu differenzieren von den Auswirkungen der interrenal bedingten Steigerung des Eiweißzerfalles (S. 264).

frage, ob Kohlenhydrate aus *Fettsäuren* gebildet werden können, ist heute gegenstandslos geworden, seitdem die *Isotopentechnik* die *Verfolgung* radioaktiver Fettsäuremoleküle im diabetischen Organismus *gestattet* und gezeigt hat, daß ein Umbau von Fettsäuren in Glucose zwar *möglich ist*, aber normalerweise ausschließlich über den Citronensäurecyclus, also durch *Kondensation* der beim Fettsäureabbau entstehenden C_2-Reste (des *aktiven Acetates*) mit Oxalessigsäure erfolgt (134), und daß daher im günstigsten Falle zwei der *sechs C-Atome* eines Glucosemoleküls aus Fettsäuren hervorgehen können. Dieser Weg *kann offenbar* bei Diabetes wegen der hier vorhandenen Einschränkung des Citronensäurecyclus *keine allzu große Rolle* spielen. Doch besteht daneben die Möglichkeit, daß *ein Teil der Fettsäuren* im diabetischen Organismus über Acetessigsäure und Aceton in Brenztraubensäure und weiter *über die Umkehr* des Glykolyseweges unter Umgehung des Citronensäurecyclus *in Zucker umgewandelt* wird; die Bildung von Brenztraubensäure aus Aceton (über Propandiol-1-phosphat) in der Säugetierleber ist durch Isotopenversuche sichergestellt (135, 136). Dieser Weg der Zuckerbildung aus Fettsäuren scheint im diabetischen Organismus eine um so *größere Bedeutung* zu haben, da hier die Umkehr des Glykolyseweges (Bildung von Glucose aus Brenztraubensäure) gegenüber der Norm stark in den Vordergrund tritt (S. 234), und jede Einschleusung niederer Abbauprodukte der E.-M.-Reaktionskette aus Seitenwegen des Stoffwechsels, die mit einer Erhöhung der stationären Konzentration *verknüpft ist* (z. B. die Bildung von Brenztraubensäure aus Aceton), die Tendenz zur Zuckerneubildung durch Glykolyseumkehr auf Grund des Massenwirkungsgesetzes verstärken muß. Die Daten, die sich aus Versuchen über den Einbau von C-Atomen radioaktiv markierter Palmitinsäure in die Harnglucose diabetischer Hunde ergeben (137), stehen mit dieser Auffassung nicht im Widerspruch. Mit dem Nachweis einer Zuckerbildung aus Fettsäuren via Aceton würden alte Gedankengänge von GEELMUYDEN eine späte *Bestätigung finden*.

Stoffwechsel der Fructose im Diabetes

Die ständig wachsende Aufmerksamkeit, welche die Fructose in der Diabetestherapie findet, macht es notwendig, das *Schicksal dieses Zuckers im diabetischen* Organismus zu verfolgen und mit dem der Glucose zu *vergleichen*. Der zellvertraute Charakter der Fructose geht daraus hervor, daß sie in Form von Fructose-6-phosphat und Fructose-1,6-diphosphat (S. 224) ein obligates Zwischenprodukt des Glucoseabbaues ist. Freie Fructose findet sich innerhalb des tierischen Organismus allerdings nur in der Samenflüssigkeit, in der Prostata, im Fruchtwasser und im fotalen Blut als Produkt einer Synthese, die in den Samenblasen und in der Placenta auf Kosten des Blutzuckers stattfindet, aber schon die Tatsache, daß bei Diabetes der Fructosegehalt der Samenflüssigkeit proportional dem Blutzuckerniveau erhöht ist und durch Insulingaben schlagartig normalisiert wird (138), deutet auf enge Beziehungen zwischen Spermafructose und Blutglucose hin und zeigt, daß die Fructose am diabetischen Stoffwechselgeschehen teilnimmt. Diese Tatsache scheint zunächst nur geringe Bedeutung zu haben, da das Vorkommen freier Fructose auf wenige spezialisierte Gewebe und deren Secrete beschränkt ist und die außerhalb dieser Fundorte vorkommenden Phosphorsäureester der Fructose *im Gegensatz zu denen der* Glucose niemals in freie Fructose umgewandelt werden können. Das Verhalten der Fructose im diabetischen Organismus gewinnt jedoch dadurch an Interesse, daß dieser der Glucose nahverwandte und epimere Zucker vom Diabetiker im Gegensatz zu Glucose mehr oder weniger vollständig verwertet wird und daher als ein auch bei Diabetes energie-

Ausschaltung katalytisch wirksamer SH-Gruppen steht in enger Beziehung zu dem Befund (S 222), daß bei Diabetes stets eine Erhöhung des $\frac{DPN^+}{DPNH}$-Quotienten und eine Verschiebung des Redoxpotentials in positiver Richtung nachweisbar ist. Der in diesen Veränderungen zum Ausdruck kommende, durch die Stockung des Glucoseabbaues bedingte Mangel an Hydrierungswasserstoff, der sich unmittelbar in der Umschaltung von der Fettsäure- zur Aceton- und Cholesterinsynthese auswirkt, kann also dadurch, daß er sekundär die Funktionen der am Kohlenhydratumsatz beteiligten Mercaptoenzyme lahmlegt, zu einem bedrohlichen Circulus vitiosus im diabetischen Stoffwechselgeschehen führen.

Die Frage, in welchem Umfang bei Diabetes auch innerhalb des direkten oxydativen Abbauweges (D-H-Cyclus) enzymatische Blocks existieren, läßt sich bisher nur für die beiden ersten Stufen dieses Weges, die Bildung der 6-Phosphorgluconsäure und des Ribulose-5-phosphates, in bejahendem Sinne beantworten (S 227). Damit hängt offenbar die schon erwähnte Tatsache zusammen, daß der *D-H-Abbaumodus* im diabetischen Kohlenhydratstoffwechsel gegenüber dem Abbauweg nach EMBDEN-MEYERHOF-KREBS von vornherein *zurücktritt*. Auch ein weiterer Umbauweg des Glucose-6-phosphates, der in einem Nebenschluß des Kohlenhydratstoffwechsels liegt, nämlich die *Aminierung der Glucose* zu den in Polysaccharidform gebundenen Aminozuckern Glucosamin und Chondrosamin, ist bei Diabetes weitgehend gesperrt (105). Isotopenversuche ergaben, daß im diabetischen Organismus die Bildung und Erneuerung der Muco- und Chondropolysaccharide um 50—70% verringert ist, eine Tatsache, die wesentlich zur Erklärung der Resistenzschwäche von Haut und Bindegeweben des Diabetikers (Neigung zu Infektionen und Gangrän) beitragen kann. Die Hemmung der Aminozuckerbildung beim Diabetiker ist teilweise durch das Unvermögen der Glucose, in die Zellen einzudringen, zusätzlich aber auch durch ungenügende Verfügbarkeit des für diese Synthese erforderlichen L-Glutamins (106) bedingt. Die direkte Oxydation der Glucose zu *Glucuronsäure*, die wahrscheinlich im Sinne eines Überlaufmechanismus wirkt, ist gesteigert (107).

[illegible]

Aminosäuren ist ein energieerfordernder Prozeß, der durch Kohlenhydratverbrennung unterhalten werden muß. Daher ist bei menschlichem und experimentellem Diabetes der Aufbau von Eiweiß aus Aminosäuren verringert (108, 109), was zur Anstauung freier Aminosäuren im Blutplasma führt (110). Die verminderte Eiweißbildung trägt zur Entstehung der Eiweißverluste und der negativen N-Bilanz bei (111). Auch die Synthese von Glutathion aus Glycin ist bei Diabetes gestört (112). Insulin beseitigt diese Defekte und wirkt eiweißsparend auf Grund seines Vermögens, Glucose als Energiequelle in das Zellinnere, den Ort der Kohlenhydratoxydation, einzuschleusen und damit den Energiebedarf für die Peptid- und Eiweißsynthese sicherzustellen. Allerdings ist [illegible]

(S 264)

schen Leber zusammen Die *Zunahme des Muskelglykogens nach* Fructosegaben kommt wahrscheinlich mittelbar dadurch zustande, daß Fructose in der Leber zuerst in Glucose übergeht die dann in der Muskulatur zu Glykogen aufgebaut wird (153) Die Fructoseoxydation zu CO_2 ist in der diabetischen Leber keineswegs normal sondern um etwa ein Drittel herabgesetzt unter Bedingungen die eine Verringerung der *Glucoseoxydation um mehr als zwei Drittel bewirken* (119)

Tab 53 *Stoffwechsel der Fructose in Leberschnitten normaler und diabetischer Ratten* (119)

A *Medium Fructose (30 mM/l)* B *Medium Glucose + Fructose (je 15 mM/l)* Ergebnisse in μM/g Leber in 90 min

		Fructoseaufnahme	Glykogen	Glucose	CO_2	Lactat
			aus Fructose			
A	normal	158	35 5	56	17	49
	diabetisch	151	8 5	75		24
B	normal	96	18 3	31	13	
	diabetisch	93	2 5	69	7 3	

Die biochemischen Daten, die das Verhalten der Fructose im diabetischen Organismus kennzeichnen besagen daß der Stoffwechsel der Fructose andere Wege geht als der der Glucose Während diese (in Gegenwart von Insulin) in allen Organen nach den gleichen Prinzipien, nämlich den Mechanismen des E M und des D H Abbauweges umgesetzt wird und nur der relative Anteil beider Wege am Glucoseumsatz variiert *unterliegt die Fructose in Leber und Muskulatur einem völlig* verschiedenartigen Schicksal In der Leber wird die Fructose über Fructose 1 phosphat durch das Enzym Phosphorfructaldolase in Dioxyacetonphosphat und D Glycerinaldehyd gespalten der entweder über Glycerinsäure in Brenztraubensäure übergehen oder durch das phosphorylierende Enzym Triokinase in Glycerinaldehydphosphat umgewandelt werden kann, beide Triosephosphatmolekule gehen dann in den E M Cyclus in Richtung Abbau oder Synthese zu Glucose 6 phosphat ein (154 155) Auf diesem Wege werden in der Leber große Fructosemengen unabhängig vom Insulin also auch bei

sehr langsam und zum mindesten teilweise in Abhängigkeit vom Insu
(156 157) so daß bei Diabetes die Fructoseverwertung praktisch nur in der *Leber vor sich geht* Abweichend setzt der Muskel die Fructose derart um daß dieser Zucker entweder in Fructose 6 phosphat und weiter direkt in Glucose 6 phosphat übergeht oder aber in geringerem Umfang über Fructose 1 phosphat in Fructose 1 6 diphosphat verwandelt wird beide Wege münden ebenfalls in den E M Cyclus ein ohne daß wie in der Leber eine intermediäre Spaltung der Fructose in Triosen erfolgt (153)

Von *praktischer Bedeutung* ist die *Tatsache daß der als wertvolles* Ersatzkohlenhydrat seit 1928 (THANNHAUSER) in der Diabetestherapie verwendete Sorbit in der Säugetierleber durch Dehydrierung in Fructose umgewandelt wird und als solche im *zuckerkranken Organismus verwertet werden kann* (153 158 159)

Tab. 51. *Glucosestoffwechsel am Hund, ausgewertet mit Hilfe von Glucose-1-^{14}C* (nach FELLER, CHAIKOFF, STRISOWER und SEARLE)

Hund 6—7 kg	Glucose-Pool¹)	Oxydationsgeschwindigkeit (CO_2-Bildung aus Glucose)	Umsatzzeit des Glucose-Pools	Umsatzgeschwindigkeit des Glucose-Pools		Aus Glucose stammender Anteil des ausgeatmeten CO_2
				g/Std	davon zu CO_2 oxydiert	
	g	g/Std	Std		%	%
Normal	3—4	1,7—2,3	1,2—1,7	2,3	80—95	50—[illegible]0
Pancreasdiabetisch	1[illegible]—21	0,5—0,8	4—5	3—4	20	10—20
Pancreasdiabetisch u. Insulin	5—6	1,5—[illegible],0	1,5—2,0	3—4	50	45

¹) Pool = Vorrat an Körperglucose, der sich im Gleichgewicht mit dem Blutzucker befindet.

Zelle, hemmt den intracellulären Glucoseabbau und ruft eine dem Insulinmangel entsprechende Situation hervor, indem er die Wirkung des Insulins auf die Zuckeroxydation blockiert (114); *er bewirkt also alle die für den diabetischen Stoffwechsel typischen Störungen der Glucoseverwertung.* Trotzdem bildet sich unter Desoxyglucose kein Diabetes mit Hyperglykämie und Glucosurie heraus. Dies deutet darauf hin, daß in der Ätiologie des menschlichen und experimentellen Diabetes noch ein weiterer Stoffwechseldefekt von Bedeutung sein muß, der zusammen mit der Zuckerverwertungsstörung das Manifestwerden des Diabetes bewirkt. Dies ist das Syndrom der vermehrten Zuckerneubildung.

Die Steigerung der Glucoseproduktion, welche die durch Abbauhemmung bedingte Anstauung von Glucose beim Diabetes noch weiter verstärkt, wird aus verschiedenen Stoffwechselquellen gespeist. Der erste an der Glucoseüberproduktion im zuckerkranken Organismus maßgeblich beteiligte Prozeß ist die Aktivierung (oder Enthemmung?) des in der Leber enthaltenen Enzyms *Glucose-6-phosphatase*, das aus Glucose-6-phosphat freie Glucose bildet und dessen Leistung daher den unmittelbaren Mechanismus der Blutzuckerbildung darstellt (115). Unter normalen Umständen ist die Aktivität dieses Enzyms nur gering und den jeweiligen Energiebedürfnissen der Peripherie genau angepaßt; offenbar ist im Normalzustand die Wirkung der Glucose-6-phosphatase durch einen physiologischen Hemmstoff teilweise maskiert (116). Im diabetischen Organismus und bei protrahiertem Hunger, der einen in vieler Hinsicht diabetesähnlichen Zustand hervorruft, ist die Aktivität dieses Enzyms in der Leber bis auf das Zwei- bis Dreifache gesteigert (117). Diese Überfunktion eines Enzyms, das aus Glucose-6-phosphat freie Glucose bildet, könnte eine verminderte Hexokinaseaktivität, wie sie von dem Arbeitskreis um CORI (S. 245) postuliert wurde, vortäuschen, denn der von der Glucose-6-phosphatase katalysierte Vorgang ist die Umkehr der Hexokinasereaktion und führt zu dem gleichen Stoffwechselresultat, das eine Hemmung der Hexokinase zur Folge haben würde. Die Aktivierung der Glucose-6-phosphatase bei Diabetes ist ein gut gesichertes Beispiel für den steuernden Einfluß von Hormonen auf Enzyme; sie kommt zustande entweder durch einen Mangel an Insulin, welches hemmend auf das Enzym wirkt (116), oder durch einen Überschuß an Cortison, das die Aktivität des Enzyms verstärkt (118). Die Steigerung der Wirkung der Glucose-6-phosphatase in der diabetischen Leber ist ein pathophysiologisch sehr bedeutsamer Tatbestand. Er verlegt einen wesentlichen Teil der diabetischen Stoffwechselstörung in die Leber als das (neben der Niere) einzige Organ, in dem das genannte Enzym vorkommt, und stellt damit ein wichtiges Argu-



Abb 58 *Insulingehalt des Pancreas bei Stoffwechselgesunden* (○) *und Diabetikern* (•) *in Abhängigkeit vom Lebensalter* (nach WRENSHALL, BOGOCH und RITCHIE)

Physiologie des Insulins

Die Entdeckung der therapeutischen Wirksamkeit des in den Langerhansschen Inseln des Pancreas gebildeten Hormons Insulin bei menschlichem Diabetes durch BANTING und BEST (1921) stellte den Insulinmangel in den Vordergrund der Diabetesätiologie und bestimmte damit auf viele Jahre die Richtung der klinischen und theoretischen Forschung, um so mehr als auch die wichtigen Formen des experimentellen Diabetes, der Pancreasdiabetes (MINKOWSKI 1889) und der Alloxandiabetes (DUNN, SHEEHAN, MCLETCHIE 1943), sich auf einen Ausfall der Insulinwirkung beziehen ließen, der im ersten Fall durch die Pancreasentfernung im andern durch die Zerstörung der insulinproduzierenden B Zellen des Inselapparats bedingt ist Wenn auch später auf Grund der Entdeckung des günstigen Einflusses der Hypophysenexstirpation auf den Diabetes das Konzept der Insulinmangeltheorie des Diabetes modifiziert werden mußte, so hat doch die Feststellung, daß der Ausfall des Insulins im Zentrum aller endokrinen Fehlsteuerungen im diabetischen Organismus steht, bis heute ihre Gültigkeit nicht verloren ja sogar erst in jüngster
die mittels der Isotopenforschung möglich
erfahren Für das Verständnis der Rolle de
wechselgeschehen sind daher zwei Voraussetzungen notwendig, einmal die Kenntnis der physiologischen Wirkungen dieses Hormons, und zweitens die der möglichen *Ursachen für seinen Funktionsausfall im diabetischen Organismus*

Das sinnfälligste Kennzeichen der Insulinwirkung bei jedem Wirbeltier, die Hypoglykämie, ist im wesentlichen die Resultante einer Reihe paralleler, am Traubenzucker angreifender Stoffwechselvorgänge, die man unter dem Begriff der Glucoseverwertung zusammenfaßt, und die unter der Insulinwirkung in beschleunigtem Tempo, also pro Zeiteinheit in vergrößertem Umfang ablaufen Diese *Steigerung der Glucoseverwertung durch Insulin* ist, wie Versuche am ganzen Tier (160, 161) an isolierten Organen (162—164) und an Gewebsschnitten (113, 188) gezeigt haben sowohl an der Leber als auch an den extrahepatischen Organen, speziell der Muskulatur nachweisbar und kommt am Ganztier in einer erheblichen Verringerung des extracellulären Glucose Pools und der Glucose Umsatzzeit („turnover time") bei gleichbleibendem „glucose space" (Raum über den sich die Glucose im Körper verteilt) zum Ausdruck (61b) Daß entgegen der Auffassung der Gruppe von HASTINGS (165, 189) die Leber unmittelbar an dem Vorgang des Anstiegs der Zuckeraufnahme und der Fettsynthese nach Insulin beteiligt ist, kann kaum bezweifelt werden (160, 166) (vgl S 243), ob allerdings nach Insulin die Zuckeraufnahme wie BOUCKAERT und DE DUVE (167) an

Tab 51 *Glucosestoffwechsel am Hund, ausgewertet mit Hilfe von Glucose 1 ^{14}C* (nach FELLER CHAIKOFF STRISOWER und SEARLE)

Hund 6—7 kg	Glucose Pool[1] g	g/Std	Std		%	%
Normal	3—4	1 7—2 3	1 2—1 7	2 3	80—95	50—70
Pancreasdiabetisch	12—21	0 5—0 8	4—5	3—4	20	10—20
Pancreasdiabetisch u Insulin	5—6	1 5—2 0	1 5—2 0	3—4	50	45

[1]) Pool = Vorrat an Körperglucose der sich im Gleichgewicht mit dem Blutzucker befindet

Zelle, hemmt den intracellulären Glucoseabbau und ruft eine dem Insulinmangel entsprechende Situation hervor, indem er die Wirkung des Insulins auf die Zucker oxydation blockiert (114), er bewirkt also alle die für den diabetischen Stoffwechsel typischen Störungen der Glucoseverwertung Trotzdem bildet sich unter Deoxyglu cose kein Diabetes mit Hyperglykämie und Glucosurie heraus Dies deutet darauf hin, daß in der Ätiologie des menschlichen und experimentellen Diabetes noch ein weiterer Stoffwechseldefekt von Bedeutung sein muß, der zusammen mit der Zuckerverwer tungsstörung das Manifestwerden des Diabetes bewirkt Dies ist das Syndrom der vermehrten Zuckerneubildung

Die Steigerung der Glucoseproduktion, welche die durch Abbauhemmung bedingte Anstauung von Glucose beim Diabetes noch weiter verstärkt, wird aus verschiedenen Stoffwechselquellen gespeist Der erste an der Glucoseüberproduktion im zucker kranken Organismus maßgeblich beteiligte Prozeß ist die Aktivierung (oder Ent hemmung?) des in der Leber enthaltenen Enzyms *Glucose 6 phosphatase*, das aus Glucose 6 phosphat freie Glucose bildet, und dessen Leistung daher den unmittel baren Mechanismus der Blutzuckerbildung darstellt (115) Unter normalen Um ständen ist die Aktivität dieses Enzyms nur gering und den jeweiligen Energie bedürfnissen der Peripherie genau angepaßt, offenbar ist im Normalzustand die Wirkung der Glucose 6 phosphatase durch einen physiologischen Hemmstoff teil weise maskiert (116) Im diabetischen Organismus und bei protrahiertem Hunger, der einen in vieler Hinsicht diabetesähnlichen Zustand hervorruft, ist die Aktivität dieses Enzyms in der Leber bis auf das Zwei bis Dreifache gesteigert (117) Diese Überfunk tion eines Enzyms das aus Glucose 6 phosphat freie Glucose bildet, konnte eine ver minderte Hexokinaseaktivität, wie sie von dem Arbeitskreis um CORI (S 245) postu liert wurde, vortäuschen denn der von der Glucose 6 phosphatase katalysierte Vor gang ist die Umkehr der Hexokinasereaktion und führt zu dem gleichen Stoffwechsel resultat, das eine Hemmung der Hexokinase zur Folge haben würde Die Aktivierung der Glucose 6 phosphatase bei Diabetes ist ein gut gesichertes Beispiel für den steu ernden Einfluß von Hormonen auf Enzyme, sie kommt zustande entweder durch einen Mangel an Insulin, welches hemmend auf das Enzym wirkt (116), oder durch einen Überschuß an Cortison, das die Aktivität des Enzyms verstärkt (118) Die Steigerung der Wirkung der Glucose 6 phosphatase in der diabetischen Leber ist ein pathophysiologisch sehr bedeutsamer Tatbestand Er verlegt einen wesentlichen Teil der diabetischen Stoffwechselstörung in die Leber als das (neben der Niere) einzige Organ, in dem das genannte Enzym vorkommt, und stellt damit ein wichtiges Argu

normalen und noch mehr beim Diabetiker die *Glucoseabgabe aus der Leber drosselt* (175, 176) und so den Betrag des circulierenden Blutzuckers *unmittelbar herabsetzt*. Dieser Effekt ist zum mindesten teilweise erklärbar durch die insulinbedingte Umschaltung des Kohlenhydratumsatzes in der Leber von der Blutzuckerbildung in Richtung vermehrten Zuckerabbaues, doch scheint daneben noch eine spezifische Insulinwirkung im Spiel zu sein, die in der Hemmung des Enzyms Glucose-6-phosphatase (S. 235) besteht (117, 189, 190), wobei diese Hemmung möglicherweise indirekt durch Unterdrückung der aktivierenden Wirkung insulinantagonistischer Hormone (Cortison, S. 263) bedingt ist.

Da die durch Insulin bewirkte Zunahme des Zuckerschwundes im isolierten Muskel und am ganzen Tier von keiner wesentlichen Vermehrung des Sauerstoffverbrauches begleitet ist (162, 163, 171), und das unter Insulin neugebildete Glykogen nur einem geringen Teil der verschwundenen Glucose entspricht, kann kein Zweifel daran bestehen, daß die im insulinbehandelten Tier oder Menschen vermehrt umgesetzte Glucose noch auf anderen Wegen als durch Glykogenbildung und Oxydation verwertet wird, und zwar mittels eines reduktiven Mechanismus, der einer Erhöhung des O_2-Bedarfes entgegenwirkt. Dieser Weg kommt in der *Intensivierung der Fettbildung aus Kohlenhydrat durch Insulin* zum Ausdruck, einem Vorgang, dessen große

setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: einmal aus einer Anregung des Umbaues von Glucose in Fett im Rahmen einer allgemeinen Steigerung des Glucoseumsatzes (194) auf der Basis vermehrten Eindringens von Glucose in die Zelle (S. 245), und zweitens einer vermehrten Fettsäurebildung aus den Endprodukten des glykolytischen Zuckerabbaues (Pyruvat, Lactat, Acetat) in der Leber in vivo (65, 195) und in vitro (196, 197), was darauf hinweist, daß dem Insulin noch ein zweiter Angriffspunkt am „aktiven Acetat" *(70, 198, S. 230) zukommt. In diesem Falle* handelt es sich um die echte Aktivierung eines energieerfordernden Prozesses, der nur ablaufen kann, wenn die benötigte Energie durch parallel verlaufende Oxydation von Glucose bereit gestellt wird, so erklärt sich, daß die Fettsäuresynthese aus Acetat, Lactat, Pyruvat durch Insulin nur dann gesteigert wird, wenn infolge kohlenhydratreicher Vorernährung die Leber einen hohen Glykogengehalt aufweist (199), oder das Nährmedium der Leberschnitte neben Insulin auch Glucose enthält.

Das unter Insulin beschleunigte Verschwinden von Glucose aus Leber und extrahepatischen Geweben ist weiterhin verknüpft mit *synthetischen Vorgängen auf dem Gebiet der Peptide und Eiweißkörper*. Insulin vermindert den Aminosäurengehalt des Blutes beim normalen, leber- und nierenlosen Tier (200, 201, 202), und zwar im wesentlichen dadurch, daß es den Einbau von Aminosäuren in Peptidbindungen (z. B. von Glutathion, Leber- und Muskeleiweiß) vermehrt (112, 203—205). Es verhindert gleichzeitig Aminosäuren- und Stickstoffverluste im Harn und wirkt dadurch eiweißsparend. Die unter Insulinwirkung aus dem Blut verschwindenden Aminosäuren stehen untereinander im gleichen Mengenverhältnis wie die der neugebildeten Muskelproteine (206), was für eine unmittelbare Anregung der Synthese von Muskeleiweiß aus den Aminosäuren des Blutes durch Insulin spricht. In eindrucksvollen Versuchen haben SALTER und BEST (207) gezeigt, daß Insulin auf der Grundlage dieser den Eiweißansatz fördernden Wirkung als „Wachstumshormon" wirkt und Gewichtszunahmen des jugendlichen Organismus und einzelner Organe hervorruft. Auch diese Effekte sind, ebenso wie die Steigerung der Lipogenese durch Insulin, insofern als

Befunde wurden am Ganztier erhoben (121) Es handelt sich hier um einen für die Aufrechterhaltung der Energieversorgung im diabetischen Organismus unentbehrlichen Prozeß der der Hoherstellung des Blutzuckers und damit der Steigerung des gedrosselten Substratdurchsatzes in der Reaktionskette des Zuckerabbaues nach Embden Meyerhof Krebs (S 224)

ynthese möglich ist (diese ist wie
hoben) wirkt sich die Glykoneoger
sondern in einer Glykogenvermehrung in der Leber aus und der relativ hohe Leberglykogengehalt alloxandiabetischer Tiere der besonders im Hungerzustand gegenuber der Glykogenarmut normaler Lebern auffällig ist (Tab 50) muß auf die intensive *Steigerung der glykoneogenetischen Prozesse im Diabetes zuruckgefuhrt werden* (113 122 123 124) die ihrerseits durch eine Mehrsecretion von Glykosteroiden der NNR bedingt ist (S 261) Durch Adrenal oder Hypophysektomie (Ausschaltung des ACTH) kann sie beseitigt werden (120 125) Die echte Glykoneogenese kommt im wesentlichen *durch Umbau von Eiweiß (Aminosauren) in Zucker zustande und ist daher* von Eiweißzerfall und negativer Stickstoffbilanz begleitet Symptomen die beim menschlichen ebenso wie beim experimentellen Diabetes nachweisbar sind (126 127 128) Substrate der Glykoneogenese sind die sogenannten glykoplastischen im normalen Organismus Glykogen im diabetischen Extraglucose bildenden Aminosäuren die mittels desaminierender oder transaminierender Enzyme in Zwischenprodukte des Kohlenhydratabbaues nach Embden Meyerhof Krebs und weiter rucklaufig aus den auf S 231 angegebenen Ursachen in Glucose umgewandelt werden (Tab 52) die Transaminaseaktivität der diabetischen Leber ist dementsprechend gegenuber der Norm erhoht (129) Der bei der Glykoneogenese aus Eiweiß anfallende Stickstoff wird als Harnstoff ausgeschieden Eine besondere Situation liegt beim Glycin vor das nicht nur selbst in Leberglykogen bzw in Extraglucose ubergehen kann (130) sondern auch indirekt die NNR zu einer allgemeinen Intensivierung der glykoneogenetischen Prozesse anregt (131 132 133)

Tab 52 *Die glykoplastischen Aminosauren*

Aminosauren	Zwischenstufen beim Übergang in Kohlenhydrate
Glycin	Glykolaldehyd(?) Serin → Brenztraubensaure
Alanin Serin	Brenztraubensaure
Valin	Propionsaure → Brenztraubensaure
Isoleucin	aktives Acetat + Brenztraubensaure
Methionin	Homoserin α Ketobuttersaure
Threonin	Glycin + aktives Acetat
Asparaginsaure	Oxalessigsaure
Glutaminsaure	α Ketoglutarsaure
Prolin Histidin Lysin *Arginin (uber Ornithin)*	→ Glutaminsaure → α Ketoglutarsaure
Cyst(e)in	Brenztraubensaure

Quantitativ weniger bedeutsam ist der Beitrag den das *Fett* zur Glykoneogenese zu leisten hat Bei der Beurteilung dieser Frage muß der Glycerinanteil der Fette gesondert betrachtet werden da das Glycerin selbst ein Kohlenhydratderivat ist und bei Diabetes in gleichem Umfang wie beim normalen Individuum in Glucose ubergeht (S 229) Weitaus komplexer ist das Problem des Überganges von Fettsäuren in

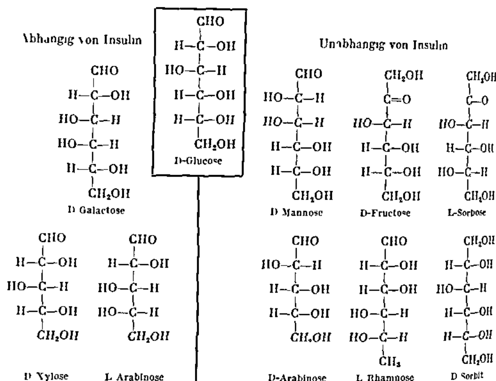


Abb. 59. *Beziehungen zwischen der Konstitution der Monosaccharide und der Beeinflußbarkeit ihres Stoffwechsels durch Insulin* (nach LEVINE und GOLDSTEIN)

tät der Insulinwirkung von einzelnen Nachuntersuchern etwas abweichende Befunde erhoben werden, die auf Unterschiede des Transportmechanismus in den einzelnen Organen bei verschiedenen Tierarten hindeuten, so kann doch kein Zweifel daran bestehen, daß Insulin den Glucose- (und Galactose-)eintritt ins Zellinnere selektiv aktiviert, und daß dieser Transporteffekt die Grundlage für die meisten der oben beschriebenen Einzelwirkungen des Insulins darstellt. Auch die Wachstumsförderung durch Insulin (S. 244) ist offenbar durch diesen Membraneffekt bedingt, die Beschleunigung der Mitoserate durch Insulin ist abhängig von dem Eintritt der Glucose in die Zelle, während Fructose ohne Einfluß auf den Insulineffekt ist (236). Die unter Insulin vermehrte Einschleusung von Glucose verbessert also die Energieproduktion zum Zwecke der Mitose und Zellvermehrung (237). Wie dieser Transportmechanismus letzten Endes zustande kommt, ist noch ungeklärt. Schon auf Seite 229 wurde dargelegt, daß in Leber und Niere ein Enzym Mutarotase vorkommt, welches genau die gleichen Zucker, deren Membrandurchtritt durch das Insulin gefördert wird, in eine bevorzugt transportierbare Gleichgewichtsform umwandelt (60), möglicherweise greift Insulin aktivierend in die Wirkung dieses Enzyms ein. Auf jeden Fall ist der Schleusenmechanismus, der den meisten Insulinwirkungen zugrunde liegt, verknüpft [illegible] dadurch [illegible] at verbin [illegible] (Der Befund normaler P/O-Werte in Lebermitochondrien alloxandiabetischer Kaninchen (242) spricht schon deswegen nicht gegen die Möglichkeit von Veränderungen des P/O-Quotienten im Gesamtcytoplasma bei Diabetes, weil das Enzymsystem des Dickens

spendendes „Ersatzkohlenhydrat" Eingang in die Therapie gefunden hat (Als epimer werden isomere Monosaccharide bezeichnet, die sich in schwach alkalischer Losung uber eine gemeinsame Dienolform spontan ineinander umwandeln) Dies deutet darauf hin daß die Fructose einem vom Glucoseumsatz verschiedenen, insulinunab hangigen Abbaumodus im tierischen und menschlichen Organismus unterliegt Es hat sich gezeigt, daß der *Stoffwechsel der Fructose in doppelter Weise von dem der Glucose abweicht einmal in seinem Verhalten gegenuber Insulin und weiterhin in der Enzymgarnitur seiner Reaktionskette*

Während Glucose die Membran der kohlenhydratverarbeitenden Zellen von außen her in Abwesenheit von Insulin nicht zu durchdringen vermag und daher nur in dessen Gegenwart als Brennmaterial und Energiespender der Zelle fungieren kann, ist der Vorgang des Eindringens von Fructose aus dem extracellulären Raum ins Zellinnere zum mindesten im Zentralorgan des Fructosestoffwechsels der Leber nicht von der Mitwirkung des Insulins abhängig (139) findet also auch bei mensch lichem und Alloxandiabetes in vollem Umfang und mit dem Resultat weitgehender Verwertung der aufgenommenen Fructose statt (140 141 142)

Allerdings wurde die Insulinunabhangigkeit der Fructoseverwertung anfangs darauf zuruckgefuhrt daß die Fructose angeblich von einer im Gegensatz zur Hexoki nase insulinunempfindlichen Fructokinase phosphoryliert werde (140—142 143 144) jedoch hat der Nachweis daß das Insulin nicht an den phosphorylierenden Kinasen, sondern am Zuckertransport durch die Membran angreift Anlaß dazu gegeben die Phosphorylierungstheorie der bevorzugten Fructoseverwertung zugunsten der Mem brantheorie aufzugeben (61a 139) Tatsachlich enthält die Fructose nicht die Atom gruppierung die die Voraussetzung fur eine Beeinflußbarkeit ihres Eintritts in die Zelle durch Insulin bilden wurde (S 245)

Die gute Verwertbarkeit der Fructose beim Diabetiker die schon den älteren Kli nikern (Kulz 1874 Minkowski 1893 von Noorden 1917) bekannt war äußert sich in einer Reihe von biochemischen Phanomenen die den Stoffwechsel der Fructose klar von dem der Glucose abgrenzen Während Glucosegaben bei Diabetes infolge der Abbauhemmung der Glucose den Pyruvatspiegel des Blutes kaum verandern steigert Fructose diesen beim Normalen und besonders beim Diabetiker erheblich, Fructose verschwindet aus dem Blut des Gesunden und des Zuckerkranken gleich schnell und liefert gleich viel Citronensäure (146) Selbst bei schwerer diabetischer Acidose wird Fructose umgesetzt und wirkt hier ausgesprochen antiketogen (S 231) (147 148) was auf einen Umsatz dieses Zuckers im Citronensäurecyclus hinweist doch muß hier die mit der Schwere des Diabetes zunehmende Umwandlung von Fructose in Glucose die in der Darmwand wie in der Leber vor sich geht (119 145) als ein den Insulinbedarf erhohender Storfaktor in Rechnung gestellt werden (149 150) so daß die therapeutische Verwendung von Fructose im diabetischen Praecoma und Coma mit Vorsicht zu handhaben ist Daß Fructose in vivo bei Mensch und Sauger uber Glucose-6 phosphat in Leberglykogen umgewandelt wird und schneller und voll ständiger Leberglykogen bildet als Glucose ist bekannt und auch in vitro an Leber schnitten bestätigt worden (119 151 152) Bei Diabetes ist die Glykogenbildung aus

oder kaum auf Insulin an, sind also durch eine mehr oder weniger deutliche *Insulinresistenz* gekennzeichnet

Der erstgenannte *insulinempfindliche* Diabetestyp („labiler“ oder Insulinmangeldiabetes) ist diejenige Form der Zuckerkrankheit, die vor allem in jungeren Lebensjahren und bei mageren Individuen beobachtet wird Die Ursachen der mangelnden Insulinaktivitat konnen sehr verschiedenartig sein Am häufigsten ist wohl eine funktionelle, morphologisch nicht regelmaßig faßbare Minderwertigkeit des insulinproduzierenden B Zellapparates der Pancreasinseln Der Insulingehalt des Inselgewebes ist im jugendlichen Alter ohnehin niedriger als im hoheren, er steigt proportional dem Logarithmus der Lebensdauer in Tagen (256, 257), wobei gleichzeitig die Mengenrelation zwischen B Zellen und A-Zellen zunimmt Umgekehrt verringert sich die Insulinkonzentration der gesamten Pancreasdruse mit zunehmendem Alter da der exokrine Drusenanteil sich stärker vergroßert als der endokrine In der Pancreasdruse des Diabetikers ist die Insulinkonzentration signifikant herabgesetzt, und zwar auf 3—5% der Norm beim jugendlichen Diabetiker (bis zum 20 Lebensjahr) auf etwa 50—60% der Norm beim alteren (vom 50 Jahr an) (Abb 58) Beim jugendlichen Diabetiker mit extrem niedrigen Insulinwerten sind die B Zellen der Inseln weitgehend verschwunden, wahrend sie beim Altersdiabetes keine Verminderung der Zahl erkennen lassen Daraus ergibt sich, daß offenbar nur der im Entwicklungsalter einsetzende Diabetes (juveniler Diabetes, „growth onset diabetes“) dem reinen Insulinmangeltyp angehort, wahrend die beim Diabetes des Erwachsenen („maturity onset diabetes“) nachweisbaren Insulinmangelsymptome vorwiege' durch das Überwiegen gegenregulatorischer, die Insulinwirkung ausschaltend hormonaler Einflusse bedingt sind (S 261)

Wahrend dem juvenilen Diabetes meist eine Verminderung der Insulinprodukti infolge Ruckbildung der B-Zellen unmittelbar zugrunde liegt, kann eine Insuli mangelsituation auch indirekt durch vermehrte Zerstorung des Insulins innerha des Organismus ausgelost werden Das vom Gewebe aufgenommene und dort dur eine spezifische Bindung verankerte Insulin wird schon normalerweise durch ze eigene Fermente (Insulinasen) abgebaut, die sich vor allem in Leucocyten Leber ur Niere vorfinden (258—261) Die Insulinaseaktivität der Leber ist besonders gro (262, 259), variiert jedoch mit dem Ernahrungszustand und ist bei kohlenhydra reicher Kost erhoht, bei protrahiertem Hunger vermindert (263, 264) Die Lebe insulinase ist eine Protease mit einem pH Optimum von 7,6—8,0 (265) Ihre hol Aktivitat ist deshalb von Interesse, weil Insulin bevorzugt in den Leberzellen gebu den und angereichert wird (172, 173, 174) Es muß damit gerechnet werden, daß ben menschlichen Diabetes eine gesteigerte Insulinaseaktivitat vorliegt (267b, 267c. Der verminderte Insulinbedarf leber und nierenkranker Diabetiker und die Nei gung Leberkranker zu Hypoglykämie und Abnahme des Blutaminostickstoffe hangt wahrscheinlich (zum mindesten teilweise) mit dem Verschwinden der ent sprechenden Organinsulinasen zusammen (266) Die Insulinaseaktivitat der Lebe steht unter der Kontrolle des HVL und wird durch Hypophysektomie stark herab gesetzt, dies erklart teilweise die bei Hypophyseninsuffizienz bestehende Insulin uberempfindlichkeit (261) Die Aktivierung der Insulinase durch den HVL, di nicht durch die Nebenniere vermittelt wird (261), also nicht dem ACTH zuzu schreiben ist, stellt eine Verbindung zwischen echtem Insulinmangeldiabetes unc dem durch insulinantagonistische Hormone hervorgerufenen „Gegenregulations diabetes“ des alteren Menschen („maturity onset type“) *her an dessen* Genese also infolge der verstarkten Insulinasewirkung ebenfalls eine gewisse Insulinman

Störungen der endokrinen Regulationen des Intermediärstoffwechsels bei Diabetes

Die Einzelreaktionen des intermediären Stoffwechsels der Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße verlaufen im vielzelligen Organismus nicht nur in eigengesetzlicher Weise nach der Regel des Massenwirkungsgesetzes und der Kinetik und Thermodynamik der sie katalysierenden Enzyme, wie sie in den vorangehenden Kapiteln dargelegt wurden. Diese physikalischen Gesetzmäßigkeiten können das normale Abrollen der Reaktionsketten und -cyclen des Intermediärstoffwechsels nur so lange garantieren, als sämtliche Umsetzungen der lebenden Substanz in einer einzigen Zellart konzentriert sind. Sobald mit einsetzender Organdifferenzierung eine Unterteilung des bis dahin topographisch einheitlichen Stoffwechselgeschehens in einzelne, den verschiedenen Zellsystemen zugeordnete Stoffwechselprovinzen erfolgt, ergibt sich automatisch die Notwendigkeit, die Leistungen dieser voneinander räumlich getrennten, innerhalb der einzelnen Organe autonomen Anteile des Intermediärstoffwechsels aufeinander abzustimmen und zu einem der optimalen Leistungsfähigkeit des Gesamtorganismus dienenden und entsprechenden Zusammenspiel zu koordinieren. Diese Integration von Stoffwechselleistungen mehr oder weniger weit voneinander entfernter Organe zu einem funktionellen Gebilde höherer Ordnung wird durch das hormonale System bewirkt, dessen Auftreten in der tierischen Entwicklungsgeschichte ziemlich genau mit dem Zeitpunkt der ersten Organdifferenzierung zusammenfällt. Bei so fundamentalen Störungen des Bau- und Betriebsstoffwechsels, wie sie im diabetischen Organismus vorliegen, ist daher von vornherein mit einer quantitativen Änderung der Aktivität oder Produktion mindestens eines Hormons in dem Sinne zu rechnen, daß eine solche Änderung entweder die *Ursache* oder die *Folge* der diabetischen Stoffwechselstörung darstellen kann. Man weiß heute, daß beides zutrifft und daß hormonale Unter- oder Überfunktionszustände ebenso zur Entwicklung des Diabetessyndroms führen wie in Form von Gegenregulationsphänomenen aus der diabetischen Stoffwechselsituation heraus resultieren können. Dabei zeigt sich immer deutlicher, daß niemals ein einziger hormonaler Defekt für die Gesamtheit der Phänomene des diabetischen Stoffwechsels verantwortlich gemacht werden kann. Die Lebensnotwendigkeit eines normal funktionierenden Kohlenhydratstoffwechsels (S. 217) zwingt nämlich den Organismus zu einem komplizierten, durch ein Netz von Kompensations- und Rückkopplungsmechanismen stabilisierten System von Sicherungen, welches homöostatisch den Kohlenhydrathaushalt den jeweiligen biologischen Erfordernissen anpaßt und ihn auf ein optimales Mittelmaß einreguliert. Dieses Kontrollsystem wird durch das Zusammenwirken einer größeren Zahl von hormonalen Wirkstoffen garantiert, von denen keiner unabhängig von den anderen zu wirken vermag: eine unphysiologische Vermehrung oder Verminderung jedes einzelnen [illegible]

[illegible] geordneten endokrinen Steuerung Anlaß geben, welche sich in Leistungsänderungen verschiedener Hormone manifestieren können. Unter den endokrinen Einzelfaktoren, welche hierbei von Bedeutung sind, spielt das Insulin eine so wesentliche Rolle, daß seiner Bedeutung innerhalb des Diabetesproblems an erster Stelle Rechnung getragen werden muß.

auch arteigenes durch längeres Lagern in seiner immunochemischen Struktur ver andertes) Insulin antigene Eigenschaften und kann gleichzeitig anaphylaktoide oder allergische Reaktionen hervorrufen (269) wobei Insulinallergie und Bildung von Insulinantikörpern zwar parallelverlaufende, aber eindeutig voneinander unter scheidbare Vorgänge darstellen (270, 271) Durch die Ausbildung von Antikörpern kann bei mit artfremdem Insulin vorbehandelten Tieren Insulinresistenz erzeugt werden (272) Injektion von Meerschweinchen Insulin Immunserum erzeugt bei Mäusen einen schweren Diabetes mit Acetonurie (269) Auch beim Menschen kommt erworbene Insulinresistenz infolge Antikörperbildung gegen heterologes Insulin bei Diabetikern vor (270 271, 273 274), andererseits ist spontaner, durch Autoanti körper bedingter Diabetes beim Menschen wahrscheinlich nicht möglich, da endogen Insuline (mit Ausnahme des Insulins der Maus) nach heutigem Wissen keine Anti körper bilden Die beim diabeteskranken Menschen vorkommende Insulinresisten richtet sich stets nur gegen einige, nicht gegen alle Fremdinsuline, während die in Serum dieser Zuckerkranken auftretenden Antikörper auch mit biologisch unwirk samen durch Cystein inaktivierten Insulinen reagieren Offenbar haben also biolo gische Wirksamkeit und Antigenqualität des Insulins verschiedene strukturchemisch Spezifitäten (274) Die im menschlichen Blut auf verschiedene Weise (Coombs Test Komplementbindungsreaktion Hämagglutinationstest) nachweisbaren Insulinanti körper unterliegen beim gleichen Individuum starken Schwankungen und könne ebenso plötzlich wie sie auftreten auch wieder verschwinden (275), dies erklär wahrscheinlich das Vorkommen von passagerer Insulinresistenz bei Infekten

Im Tierexperiment kann der Insulinmangeldiabetes in seiner reinsten Form nu durch direkte Ausschaltung der insulinproduzierenden B Zellen der Pancreasinsel erzeugt werden Das klassische Diabetesmodell der Pancreasdiabetes (von Mering Minkowski 1889) erfüllt diesen Zweck keineswegs in idealer Weise denn die Pan creasexstirpation beseitigt neben den B Zellen auch die den Insulinantagonister Glucagon produzierenden A Zellen Der Pancreasdiabetes unterscheidet sich als gerade durch diesen zusätzlichen Ausfall der A Zellen und ihres Hormons in sehr aus gesprochener Weise vom menschlichen Spontandiabetes dessen Stoffwechselsitu ation in viel exakterer Weise durch eine andere experimentelle Diabetesform den *Alloxandiabetes* (Dunn Sheehan McLetchie 1943), imitiert wird Alloxan zerstört bei allen daraufhin untersuchten Säugern (mit Ausnahme des Meerschweinchens) in selektiver Wirkung die B Zellen des Pancreas, ohne die A Zellen und das secretorische Parenchym zu beeinflussen (276 277) Parenteral einverleibtes Alloxan bewirkt zunächst eine starke Hypoglykämie als Ausdruck einer akuten B Zellstimulierung die sehr schnell von einer Erschöpfung (Degranulation hydropischen Degeneration Nekrose und Atrophie) der B Zellen abgelöst wird Auf dieser Basis entwickelt sich als Endzustand ein permanenter Diabetes Allerdings ist auch der Alloxandiabetes ebenso wie die menschliche Zuckerkrankheit gekennzeichnet durch die pathogenetische Mitwirkung hypophysär interrenaler Faktoren (S 261), gerade dieser pluriglandulär Charakter bedingt den Wert des Alloxandiabetes als eines experimentell prüfbaren Modells der menschlichen Zuckerkrankheit Wie die Wirkung des Alloxans zustande kommt ist noch nicht völlig geklärt Alloxan reagiert sowohl mit den im Inselgewebe reichlich vorkommenden SH Gruppen der Mercaptoenzyme und des Glutathions (103) als auch mit Aminosäuren, die unter Alloxaneinwirkung decarboxyliert und deaminiert werden und mit dem Spurenelement Zink, das offenbar die Fixierung des Insulins an das Protoplasma der B Zellen vermittelt (278) alle drei Mechanismen können an der B Zellenschädigung beteiligt sein Voraussetzung für die diabetogene

nehmen in der Leber größer ist als in der Peripherie erscheint zweifelhaft, da einmal Insulin gleichzeitig auch die Zuckerabgabe aus der Leber drosselt (S 244) und so eine zusätzliche Zuckeraufnahme in diesem Organ vortäuschen kann andererseits die Leber einen stimulierenden Einfluß auf die insulinbedingte Zuckeraufnahme in der Peripherie ausübt der in Versuchen am Ganztier als lebereigene Zuckeraufnahme mißdeutet werden kann Nach Leberexstirpation ist bei Hund und Katze die Steigerung der Zuckerverwertung in der isolierten Extremität und im Gehirn durch Insulin geringer als im intakten Tier (168 169) dies deutet auf einen hormonalen Einfluß der Leber auf die Insulinwirkung hin und stimmt mit der Auffassung überein daß die Leber eine Kontrollfunktion innerhalb des Kohlenhydratstoffwechsels im Sinne einer homöostatischen Primitivregulation des Blutzuckerniveaus ausübt (170) Von dieser Erkenntnis aus gewinnt die Leber eine zentrale Bedeutung für das diabetische Stoffwechselgeschehen (S 255)

Die Steigerung der Glucoseverwertung durch Insulin hat sich durch die klassischen Versuche von BEST und Mitarbeitern (160) als ein komplexes Phänomen erwiesen es konnte in mehrere Partialeffekte aufgeschlüsselt werden deren quantitative Abgrenzung gegeneinander 25 Jahre später mit den Methoden der Isotopentechnik (Tab 50) gelang Der erste dieser Effekte besteht in einer *Steigerung der Glucoseoxydation* die am intakten und eviscerierten Tier wie in Gewebsschnitten von Muskulatur und Leber eindeutig nachgewiesen (161 163) (Tab 51) wurde, jedoch in dem einzelnen Organ offenbar verschiedenen Gesetzmäßigkeiten folgt da sie in extrahepatischen Geweben viel schneller als in der Leber erkennbar wird Für die daraus gezogene Schlußfolgerung (165) daß Insulin überhaupt keinen unmittelbaren Effekt auf die Leber ausübt liegt allerdings keine hinreichende Begründung vor sie steht auch im Widerspruch zu der bevorzugten Bindung des Insulins an Lebergewebe (172 173 174) und zu der Beobachtung daß Insulin schon innerhalb weniger Minuten die Glucoseabgabe aus der Leber drosselt (175 176) Wahrscheinlich hängt der verzögerte Lebereffekt mit der geringen Hexokinaseaktivität der Leber zusammen (177) Parallel mit der Oxydationssteigerung verläuft eine *verstärkte Glykogensynthese* in den extrahepatischen Organen (163 178 179) die (im Muskel) schon in wenigen Minuten maximal ist (165) In der Leber des intakten nichtdiabetischen Organismus dagegen bewirkt Insulin primär keine Veränderung des Glykogen

Organismus wie HÉDON (183) und CORI (184) schon 1925 gezeigt haben sowie beim Hungertier (72 185) die Leberglykogensynthese durch Insulin stark angeregt wobei die Möglichkeit der Mitwirkung von Gegenregulationen nicht auszuschließen ist Ähnliche Verhältnisse werden in vitro vorgefunden vorausgesetzt daß die verwendeten Leberschnitte in einem kaliumreichen intracellulären Nährmedium suspendiert werden das für die Zuckerverwertung in der Leberzelle unentbehrlich ist (187) Unter diesen Bedingungen steigert ebenso wie am Ganztier Insulin die Glykogenbildung aus Glucose in der Leber nur dann wenn die Leberschnitte von diabetischen Tieren stammen (188) Die Ursache des Fehlens einer Wirkung des Insulins auf den Glykogengehalt der nichtdiabetischen Leber scheint darin zu liegen daß die normale Leber bereits eine für maximale Glykogenwirkung ausreichende Insulinmenge in fester Bindung enthält so daß zusätzliches Insulin wirkungslos ist

Ursächlich verknüpft mit der Steigerung der Glucoseverwertung in der Leber ist offenbar eine weitere biologische Leistung des Insulins die darin besteht daß es beim

bezeichnet hat (294) Glucoseinjektionen in die Art pancreaticoduodenalis haben keine Blutzuckererhohung, vielmehr meist eine Hypoglykämie in der Peripherie oder bei einem in Parabiose angeschlossenen Rezeptortier zur Folge (294—297), und Glucose dauerinfusionen in die Art hepatica oder gastroduodenalis rufen beim Hund eine hochgradige permanente Hypoglykämie hervor, die bis 18 Tage lang aufrechterhalten werden kann (298) Da Glucoseinjektionen in die Pfortader keinen derartigen Effekt haben, dieser also nicht von der Leber ausgehen kann, sind diese Befunde nur so deutbar daß Erhohungen der Zuckerkonzentration im Blut, welches die Inseln durchstromt eine Insulinausschuttung hervorrufen (295—297) Gleichzeitig bewirkt Hyperglykämie eine Inselhyperplasie (299) Im isolierten Pancreas und in Schnitten von Pancreasgeweben steigt die Insulinproduktion an, wenn der Durchstromungs oder Suspensionsflussigkeit Glucose zugesetzt wird (300, 301), und nach oraler Glu cosebelastung steigt der Insulingehalt des Blutplasmas bei Gesunden an, währen bei Patienten mit Insulinmangeldiabetes auch nach Glucosegaben kein Insulin i Blut erscheint (302) Altere zur Insulinresistenz neigende Zuckerkranke weisen un der Belastung mit Glucose normale Plasmainsulinwerte auf als Index der Tatsac daß bei ihnen kein Insulinmangel vorliegt (303) Kohlenhydratreiche Ernähr erhoht ebenfalls den Insulingehalt des Pancreas (304) Umgekehrt vermin anhaltender Hunger und kohlenhydratarme Kost den Insulingehalt des Pancrea zum volligen Verschwinden und erzeugt Inaktivitätsveranderungen der Inselz (305, 306) Auch die durch Insulin selbst hervorgerufene Hypoglykämie vermag wenn sie durch exogenes Insulin genugend lange aufrechterhalten wird, eine Ruhig stellung (Degranulation) der Inselzellen herbeizufuhren (307) und die Insulinpro duktion im Pancreas so stark zu drosseln, daß sich ein echter Diabetes mit Hyper- glykamie und Glucosurie entwickelt („Insulindiabetes") (308, 309) Schon 1931 hatte NOTHMANN (310) gefunden, daß nach Injektion einer großeren Insulindosis das Insel gewebe des Pancreas die Insulinproduktion fur mehrere Stunden einstellt Die Blockierung der Insulinabgabe seitens des Pancreas bei anhaltender Niedrigstellung des Blutzuckers ist neben dem Verschwinden adaptativer Enzyme der Zuckeroxi dation eine wesentliche Ursache des sog Hungerdiabetes (S 220)

Andererseits kann auch die oben erwähnte Anregung der Insulinproduktion durch Hyperglykamie, wenn die Erhohung des Blutzuckerniveaus erheblich ist und längere Zeit bestehen bleibt, bei bestimmten Tierarten, vor allem bei Katze (311) und Schwein (312), unter gewissen Bedingungen auch bei Hund (298), Ratte (313) und Meer schweinchen (314), die Leistungsfähigkeit des B Zellensystems uberfordern und zu histologisch faßbaren Erschopfungszuständen im Inselapparat (Degranulation Vacuolisierung, hyaliner Degeneration und Nekrose) fuhren Auf dieser Basis konnen sich vorubergehende Glucosurien oder im Falle anhaltender Überlastung des Insel systems permanente Diabetesformen („Überzuckerungsdiabetes") entwickeln (311) Eine solche Erschopfung des B Zellapparates infolge anhaltender Hoherstellung des Blutzuckers kann im Tierexperiment auch durch Kohlenhydratuberfutterung (315) durch partielle Pancreatektomie, die zu Überbeanspruchung der restlichen Inseln und so zum sog Sandmeyer Diabetes fuhrt (316), sowie durch uber längere Zeit raume hin fortgesetzte Verabfolgung „diabetogener" Hormone erzeugt werden Schon 1937 beobachtete YOUNG, daß parenterale Gaben blutzuckersteigernder Hypophysen vorderlappen (HVL)Extrakte (S 271), welche zunächst nur eine vorubergehende Glucosurie (einen „idiohypophysären" Diabetes) erzeugen, nach mehrtägiger Wieder holung ein „Selbständigwerden" des Diabetes bewirken, der nunmehr auch nach Ab setzen der HVL Extraktinjektionen bestehen bleibt („metahypophysärer Diabetes")

sie durch den endergonen Vorgang der Synthese von Peptidbindungen bewirkt werden Folgen einer energieverbrauchenden Reaktion die durch Zuckeroxydation unterhalten werden muß und verlaufen daher optimal nur in glykogenreichen Geweben oder bei Zusatz von Glucose zum Nährmedium der Gewebsschnitte (203)

Zu diesen Einzelwirkungen des Insulins die direkt oder indirekt an der Verwertung der Glucose angreifen addieren sich noch *die am Kalium und Phosphathaushalt angreifenden Wirkungen* Insulin senkt den Kalium und Phosphatspiegel des Serums (208 209) indem es eine verstärkte Einwanderung von Kalium und Phosphat ionen in die Zellen bewirkt (171 210 211) Die Phosphataufnahme in die Zellen unter Insulin ist der insulinbedingten Steigerung der Glucoseverwertung proportional und großenordnungsmäßig äquivalent (171) was auf eine enge Koppelung von Glucose und Phosphatstoffwechsel unter Insulin hinweist Dasselbe gilt fur Kalium das zur gleichen Zeit und in gleichem Maße wie Glucose und anorganisches Phosphat in die Zelle ubergeht und proportional dem Umfang der Glykogensynthese dort gespeichert wird (212 213)

Alle im Vorangehenden aufgezählten Wirkungen des Insulins lassen sich durch Erhohung der Glucosekonzentration des Blutes der Durchstromungsflussigkeit oder des Nahrmediums mehr oder weniger vollstandig nachahmen Das gilt fur die Steigerung der Zucker aufnahme in die Gewebe (163 168 179 214) fur die der Zuckeroxydation (73 215) und der Glykogenbildung in der Peripherie (216 217 218) und in der Leber (219 220 221) die Vermehrung der Fettbildung aus Kohlenhydrat (222) die Drosselung der Glucoseabgabe aus der Leber (223) die Verstärkung der Peptid und Proteinsynthese aus freien Aminosauren (224 225 227) und der Phosphataufnahme in die Zellen (228) Die Ersetzbarkeit der Insulinwirkung durch hohe Blutzuckerkonzentration beweist daß die Hyperglykamie des Diabetikers nicht nur unmittelbare Folge der durch den Insulinmangel gesetzten Stoffwechselstorung sondern gleichzeitig (im Sinne eines Selbststeuerungsprozesses) notwendige Voraussetzung fur die Verhutung des weiteren Fortschreitens eben dieser Stoffwechselstorung ist Mit der funktionellen Äquivalenz von Hyperglykämie und Insulinwirkung ist erwiesen daß *alle beschriebenen Effekte des Insulins nur sekundare Folgen eines Fundamentalmechanismus sein konnen* der das gleiche leistet wie eine starke Steigerung der extracellularen Glucose konzentration also *offenbar das Eindringen der Glucose in die Zelle erleichtert* Daß ein solcher Mechanismus tatsachlich der Insulinwirkung zugrunde liegt ist in den letzten Jahren vor allem durch die Arbeiten von Levine und Park wahrscheinlich gemacht worden nachdem eine altere Theorie (46 47) die alle Insulinwirkungen auf eine Aktivierung des Ferments Hexokinase zuruckzufuhren suchte (S 228) sich im Experiment nicht hatte bestätigen lassen und aufgegeben werden mußte (51 52 229) Ausgehend von dem Befund daß infundierte Galactose im leberlosen Tier nur in Gegenwart von Insulin in den intracellularen Raum ubergeht und dort umgesetzt wird (61a 230 231) konnten die Arbeitskreise von Levine und Park auch fur die Verteilung der Glucose zwischen intra und extracellularem Raum eine solche Abhängigkeit von Insulin nachweisen (56 57 58 59 232 233 234 235) und zeigen daß der insulinabhängige Glucosetransport durch die Zellmembran ins Innere der Zelle auf einem spezifischen von ganz bestimmten Voraussetzungen der Molekulstruktur des Zuckers abhängigen aktiven Transfermechanismus beruht der wahrscheinlich nur an solchen Monosacchariden angreift die an den C Atomen C 1 bis C 3 die gleiche Struktur wie Glucose besitzen (232) (Abb 59) Danach wird im Bereich der Hexosen nur das Eindringen von D Glucose und D Galactose aber nicht von D Fructose und D Mannose durch Insulin beschleunigt Wenn auch hinsichtlich der Strukturspezifi

Die vom Insulin auf der Höhe seiner Wirkung in Gang gesetzten Gegenregulationen sind ungewöhnlich vielseitig, ein Beweis dafür, von welch entscheidender Bedeutung für den Gesamtorganismus die Aufrechterhaltung eines konstanten Blutzuckerspiegels und die Ausschaltung von Schwankungen im Kohlenhydratumsatz sind. Dabei geht die Auslösung der Kompensationsvorgänge im allgemeinen vom herabgesetzten Blutzuckerniveau und nicht vom Insulin selbst aus, ohne daß zwischen beiden Möglichkeiten immer scharf unterschieden werden konnte. Die auf Insulinausschüttung oder auf eine Blutzuckersenkung unter den Normalwert hin schlagartig einsetzenden Gegenregulationen sind so intensiv, daß durch ihr Eingreifen eine drastische Selbststeuerung der Insulinwirkung („self limiting effect" des Insulins, SOMOGYI) zustande kommt. Sie findet darin ihren Ausdruck, daß die Wirkung von injiziertem Insulin um so kürzer und geringfügiger ist, je tiefere Werte die initiale Hypoglykämie erreicht, und daß die gleiche Insulindosis, die bei Hyperglykämie aus schließlich blutzuckersenkend wirkt, bei normalen oder herabgesetzten Blutzuckerausgangswerten den Blutzuckerspiegel erhöht (334). Es liegt durchaus im Bereich der Möglichkeit, daß aus einem Überschießen des „self limiting effects" infolge abnorm gesteigerter Ansprechbarkeit der gegenregulierenden Mechanismen ebenso eine diabetische Stoffwechselsituation resultieren kann, wie aus der ständigen Beanspruchung dieser Mechanismen durch eine abnorm vermehrte Insulinproduktion (S. 252).

Die Natur dieser die Insulinwirkung zügelnden humoralen Faktoren ist eine äußerst komplexe, offenbar ist die Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung eines gewissen Mindestblutzuckerspiegels eine Funktion von vitaler Notwendigkeit, die durch mehrere Parallelmechanismen unbedingt gesichert werden muß. Im wesentlichen sind daran beteiligt das Hormon der A-Zellen des Inselapparates (Glucagon), das Adrenalin, das ACTH des HVL und die Glykosteroide der NNR; diese Hormone besitzen sämtlich eine insulinantagonistische Qualität. Ferner greift die Leber in einer noch ungeklärten Weise in die Manifestationen der Insulinwirkung ein. Insulin steigert den Glucagongehalt der Pancreasinseln (335) und bewirkt eine Glucagonausschüttung aus den A-Zellen (336); schon der Verlauf einer einfachen Belastungsblutzuckerkurve wird durch das Wechselspiel dieser beiden Increte bestimmt (336, 337). Sinkt unter Insulin der Blutzuckerspiegel auf unphysiologische Werte ab, so erfolgt eine augenblickliche Ausschüttung von Adrenalin (334, 338—341), deren Umfang dem Ausmaß der Hypoglykämie proportional ist (342). Gleichzeitig steigt nach Insulingaben die Adrenalinausfuhr im Harn um ein Vielfaches an (343). Entfernung des Nebennierenmarkes verstärkt die Insulinhypoglykämie (347). Glucagon und Adrenalin sind also unmittelbare schlagartig wirkende Gegenspieler des Insulins. Daneben kommt Adrenalin noch ein indirekter, über HVL und NNR verlaufender Antiinsulineffekt zu (S. 259). HVL und NNR werden in ihrer Aktivität aber auch direkt angesprochen. Insulin ruft eine vom Adrenalin unabhängige Ausschüttung von ACTH (344) und eine Vermehrung der ACTH-Konzentration im Blut hervor (346) und verhindert die nach Pancreatektomie auftretende Degranulation und Vacuolisierung der ACTH produzierenden basophilen Zellen des HVL (345). Durch Vermittlung von ACTH und ebenfalls ohne Mitwirkung des Adrenalins bewirkt Insulin eine Stimulierung der Aktivität der NNR, die durch vermehrte Abgabe von Glucosteroiden (Hormonen der Cortisongruppe) dem Insulin entgegenwirkt (347—350). Dieser Effekt der ausschließlich von der Hypoglykämie und nicht vom Insulin selbst ausgeht (347, 348) klingt alsbald nach Auswirkung der gegenregulatorischen Zuckerneubildung ab und schlägt sekundär in eine Stillegung der NNR-Tätigkeit um (351). Insulin löst also an der NNR einen komplizierten homöostatischen Regulations-

Horecker Cyclus, dessen Funktionen bei Diabetes besonders stark beeinträchtigt sind (S 226), außerhalb der Mitochondrien lokalisiert ist (243))

Die Insulinwirkung wird unterdrückt durch Anoxie (244, 245) und Gifte, welche die oxydative Phosphorylierung hemmen (2,4 Dinitrophenol) (246) Insulin erhöht den ATP Gehalt von Leber und Erythrocyten (23, 25, 241) Es ist bekannt, daß ATP am Zustandekommen des die Glucosepenetration stets begleitenden (171) Phosphattransportes durch die Zellmembran maßgebend beteiligt ist (247—249) So liegt es nahe anzunehmen, daß der durch Insulin unterhaltene spezifische Mechanismus des Glucosetransportes über eine Förderung des Umsatzes energiereicher Verbindungen zustande kommt Daß er sich nur an der Zellmembran manifestiert, hängt wohl mit der Tendenz des Insulins zusammen, mit der Oberfläche der Zellen, auf deren Glucoseumsatz es einwirkt, eine sehr feste Bindung einzugehen (218, 250) Diese Bindung beschränkt den Wirkungsort des Insulins auf die Zellmembran oder membrannahe Areale Noch ungeklärt ist die Organspezifität des Insulineffektes, der beschränkt ist auf Leber, Herz , Skelettmuskel, Milchdrüse und Augenlinse, während bei Erythrocyten, im Magendarmkanal und Zentralnervensystem Insulin den Glucosetransfer nicht beschleunigt (S 229)

Ein vom Membrandurchtritt der Glucose unabhängiger Modus der Insulinwirkung liegt möglicherweise in der Hemmung der Glucose 6 phosphatase durch Insulin (251) (S 244), zweifellos aber in der Förderung der Verwertung der Brenztraubensäure und des aktiven Acetates durch Insulin vor (62—65, 95, 252—254), die wahrscheinlich auch durch eine Aktivierung des Umsatzes energiereicher Verbindungen bedingt und im diabetischen Organismus beeinträchtigt ist

Rolle des Insulinmangels in der Diabetesätiologie

Die wesentlichsten Kennzeichen der diabetischen Stoffwechselstörung sind Folgen einer unphysiologischen Herabsetzung der Wirksamkeit des Insulins und können als solche durch Insulinzufuhr mehr oder weniger vollständig beseitigt werden Dies gilt für die folgenden Symptome des menschlichen und experimentellen Diabetes

- Die Herabsetzung der Glucoseaufnahme in die Zelle (120, 163, 255)
- Die Herabsetzung der Glucoseoxydation (120, 194, 255)
- Die Herabsetzung der Glykogenbildung in Leber und extrahepatischen Organen (120, 122, 182 u a)
- Die Steigerung der Zuckerabgabe aus der Leber (Blutzuckerbildung) (120, 175)
- Die Verminderung der Lipogenese (194)
- Die Verminderung der Peptid- und Proteinsynthese (112)
- Die Herabsetzung der Verwertung von Pyruvat und aktivem Acetat (70, 254)
- Die Herabsetzung der Bildung und des Durchsatzes energiereicher Verbindungen (254)

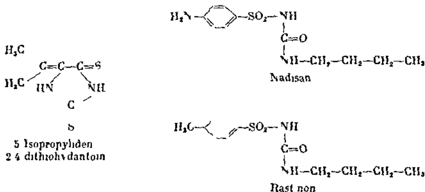
Die in diesen Stoffwechselsymptomen zum Ausdruck kommende Verminderung der Insulinaktivität im diabetischen Organismus kann einmal durch ein unmittelbares Insulindefizit bedingt sein In diesem Fall, also bei echtem *Insulinmangeldiabetes* kann die normale Stoffwechselsituation durch parenterale Gaben geeigneter Insulinpräparate wiederhergestellt werden Es kann aber die Insulinmangelsituation auch indirekt dadurch hervorgerufen werden, daß bei weitgehend erhaltener Insulinincretion die physiologische Leistung des Insulins durch das Überwiegen insulinantagonistischer Wirkstoffe unterdrückt wird Diese Diabetesfälle sprechen nicht

sprechend fuhrt Insulinmangel zu einer Verarmung des Organismus an Cocarboxylase, deren Zufuhr die Wirkung von Insulin vor allem in Fallen von schwerem Diabetes zu verstärken scheint Da Thiamin im Korper nur als Cocarboxylase, aber nicht in freier Form fixiert werden kann, geht es dem diabetischen Organismus zum großen Teil verloren, und es kann bei Diabetes zu Thiaminmangelerscheinungen kommen Diese manifestieren sich vorwiegend an den carboxylaseabhängigen Stufen des Kohlenhydratstoffwechsels, deren Intaktheit wiederum fur das Wirksamwerden des Insulins unerlaßlich ist So kommt es, daß ohne ausreichendes Vorhandensein von Thiamin (oder ThPP) im Organismus Insulin nicht zur Wirkung gelangt (364), und bei Thiaminmangel selbst in Gegenwart von Insulin diabetesähnliche Symptome (Glucosurie) auftreten konnen (365), die auf Thiamingaben verschwinden

Glucagon

In jungster Zeit zeichnet sich immer deutlicher die Tatsache ab, daß das von BURGER (1928) entdeckte, von MURLIN (1929) als Glucagon, von SUTHERLAND und DE DUVE (1948) als HGF („hyperglycemic glycogenolytic factor") bezeichnete insulinantagonistische Hormon der A-Zellen des Inselapparates der Bauchspeicheldruse in der Diabetesatiologie eine wesentliche, wenn auch noch keineswegs vollig geklarte Rolle spielt Auf diese Rolle weist eindringlich die Tatsache hin, daß beim experimentellen Pancreasdiabetes (318b, 366, 367) und beim totalpancreatektomierten Menschen (368—372) der Insulinbedarf weitaus geringer ist als beim Alloxandiabetes und beim menschlichen Spontandiabetes, ohne daß hierfur der Ausfall der Pancreasamylase und die Verminderung der Kohlenhydratverdauung verantwortlich gemacht werden können (373) Offenbar wird beim Diabetes des Menschen ein Teil des erforderlichen Insulins zur Neutralisierung des Effektes der dem Insulin entgegenwirkenden A Zellinkretion benotigt Aus der signifikanten Abnahme des Insulinbedarfs nach Pancreatektomie ist zu schließen, daß die Pancreasdruse einen insulinantagonistischen Wirkstoff enthalt, dessen Ausfall Insulin einspart Der Gehalt des Pancreas an diesem Insulinantagonisten kann bei manchen Vogeln (Ente) so hoch sein, daß nach Pancreatektomie sich kein Diabetes, sondern eine hochgradige permanente Hypoglykamie entwickelt, die durch Glucagonzufuhr beseitigt werden kann (374) Die Bildungsstatte dieses als Glucagon oder HGF („hyperglycemic glycogenolytic factor") bezeichneten den Blutzuckerspiegel auf Kosten des Leberglykogens erhobenden Wirkstoffes sind die A Zellen des Inselapparates (375, 277), außerdem vielleicht auch noch die nach GROS SCHULTZE versilberbaren Zellen des Magens und Duodenums (375—377) Fur das Vorkommen von Glucagon in der letztgenannten Zellart spricht das Auftreten von Hypoglykamien nach Magenoperationen (378) und die Tatsache daß die Stoffwechsellage des Diabetikers durch Magenresektion gunstig beeinflußt wird (379) Da das zahlenmäßige Verhaltnis der A Zellen zu den B Zellen in den Pancreasinseln, welches normalerweise etwa 1 4 betragt und bei Hyperinsulinismus (Inselzelladenomen), Spontanhypoglykamien und Glykogenspeicherkrankheit auf 1 20 oder noch weniger abnehmen kann (380—383), bei menschlichem Spontandiabetes bis auf 2—5 1 (384b), bei Alloxandiabetes bisweilen auf noch hohere Werte ansteigt (277), ist der Schluß gerechtfertigt, daß bei beiden Diabetesformen ein mindestens relatives, oft sogar absolutes Überwiegen der Glucagonproduktion besteht und neben dem Insulinmangel fur die Eigenart der diabetischen Stoffwechselstorung mitverantwortlich gemacht werden muß (384a) Vor allem bei juvenilen, mageren comagefahrdeten Diabetikern sch[illegible] relative oder absolute Überproduktion von Glucagon eine große Rolle zu[illegible] Diese Annahme wird dadurch gestutzt,

gelkomponente beteiligt ist. Auch Schilddrüsenexstirpation setzt die Insulinase aktivität herab (261). Ob die Aktivierung der Insulinase durch HVL-Hormone (261) und Thyroxin (261) eine direkte ist oder durch Beseitigung eines Hemmstoffes bewirkt wird, steht noch nicht fest. Jedenfalls findet sich in der Leber ein Insulinaseinhibitor von Peptidcharakter, der das Enzym kompetitiv und reversibel hemmt (267a) und, obwohl selbst ohne Einwirkung auf den Blutzucker, bei Kaninchen und Ratten die Wirkung später injizierten Insulins erheblich verstärkt (267a). Der markante blutzuckersenkende Effekt von L-Tryptophan, Indol-3-essigsäure und Nicotinsäure beruht ebenfalls darauf, daß diese Stoffe kompetitive Inhibitoren der Insulinase sind (267b–267d). Daneben gibt es nichtkompetitive Hemmstoffe, die die Insulinase durch chemische Veränderung irreversibel inaktivieren oder zerstören. Hierher gehören alle SH-bindenden Stoffe (Cu-, Zn-, Hg-Salze, Jodessigsäure), ferner das 5-Isopropyliden-2,4-dithiohydantoin (261) und vor allem gewisse



Arylsulfonylharnstoffderivate vom Typ des Nadisans und des D 860 (Rastinon). Diese Verbindungen, welche als wirksame orale Antidiabetica neuerdings eine große Rolle in der Therapie der Zuckerkrankheit spielen, sind nichtkompetitive Insulinaseinhibitoren (267c). Die Antiinsulinasequalität der Arylsulfonylharnstoffe trägt mit zur Erklärung der Tatsache bei, daß diese Stoffe den Blutzuckerspiegel alloxandiabetischer Tiere, die kein Insulin produzieren, nicht beeinflussen (398, 399), wohl aber den Effekt exogenen Insulins bei diesen Tieren verstärken (267e). Im Vordergrund der Wirkung der Arylsulfonylharnstoffderivate steht jedoch eine Steigerung der Insulinincretion (267e), so daß es auf zweifache Weise zu einer Intensivierung der Insulinwirkung kommt. In scheinbarem Widerspruch zu der vermutbaren Steigerung der Insulinaseaktivität bei Diabetes steht die Beobachtung, daß injiziertes radioaktives Insulin beim Diabetiker um ein Vielfaches langsamer aus dem Blut verschwindet und abgebaut wird als in der Norm (268). Vielleicht weist dieser noch zu bestätigende Befund dara[illegible]
an die Zelle (
wie für sein

Ein Ausbleiben der Insulinwirkung kann — zum mindesten im therapeutischen Bereich — beim Menschen auch dadurch zustande kommen, daß artfremde Insuline als Antigene wirken und durch die von ihnen erzeugten Antikörper unwirksam gemacht werden. Beim Meerschweinchen und Schaf besitzt artfremdes (bisweilen

Diese Feststellung einer Polarität der Beziehung Insulin—Glucagon darf nicht auf den einfachen Nenner eines uneingeschränkten Antagonismus beider Hormone gebracht werden Schon die Tatsache, daß beide Stoffe gleichsinnig die periphere Kohlenhydratverwertung vergroßern und den Serumphosphat- und Serumaminosäurespiegel herabsetzen (402) sowie das Leberglykogen vermindern (s oben), zeigt die Unzulanglichkeit einer derartigen Interpretation Bereits 1929 formulierte BURGER das Verhaltnis der beiden Hormone zueinander als das eines Ineinandergreifens ihrer Funktionen insofern, als Glucagon durch Glykogenolyse den Zucker bereitstellt, der vom Insulin weiterverarbeitet wird (403) In der postabsorptiven Periode wirkt Glucagon als ein die Insulinincretion auslosender Mechanismus, kann also unter geeigneten Bedingungen tiefe Hypoglykämien hervorrufen, umgekehrt konnen kleine Insulinmengen bei Menschen mit niedrigem Nuchternblutzucker und beim Hund eine Glucagonausschuttung mit Hyperglykamie bewirken (297, 393a) Andererseits wird (beim pancreasgesunden Organismus) die Wirkung von endogen abgegebenem oder injiziertem Insulin durch sofortige Ausschuttung von Glucagon abgeschwächt, und umgekehrt (336, 404) Außer mit Insulin steht Glucagon auch mit den Hormonen der NNR in einer funktionellen Wechselbeziehung Glucagon steigert die Corticoid*ausscheidung im Harn (405), und der nach initialer Abnahme eintretende Anstieg* des Leberglykogens, der bei normalen, aber nicht bei adrenalektomierten und hypophysektomierten Ratten als Folge einer Glucagoninjektion beobachtet wird (406) ist zweifellos durch eine sekundäre Aktivierung der NNR Incretion bedingt, eine Tatsache, die zur Erklärung der Hyperaktivität der NNR bei „Gegenregulationsdiabetes beitragen konnte Die Tatsache, daß Insulin die Glucagonwirkung abschwacht, gestattet sogar eine Differentialdiagnose zwischen juvenilem Insulinmangeldiabetes und Gegenregulationsdiabetes mit Hilfe einer Glucagonblutzuckerkurve Beim Insulinmangeldiabetes hat Vorbehandlung mit Insulin eine Verringerung des Glucoseanstiegs im Blut nach Glucagoninjektion zur Folge, beim Patienten mit Gegenregulationsdiabetes, der noch uber ausreichende Insulinvorrate verfugt, ist exogenes Insulin ohne Einfluß auf die durch eine nachfolgende Glucagoninjektion ausgeloste Hyperglykamie (407)

Der Mechanismus der Glucagonwirkung ist bisher nur fur deren an der *Leber* angreifende Komponente einigermaßen bekannt Der Glykogenolyseeffekt des Gluca[illegible] (408) bei

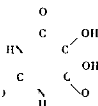
anstieg, da die Freisetzung von Glucose aus ihren phosphorylierten Vorstufen und damit aus Glykogen blockiert ist („negativer Glucagontest") (409, 410, 411) Glucagon bewirkt außer einer Forderung der Glykogenolyse auch eine Hemmung der Glykogensynthese in der Leber (412) Daneben besteht noch ein weiterer Wirkungsmodus in Gestalt einer Hemmung der Fettsäuresynthese in der Leber (413, 420) Ob Glucagon auch den Vorgang der Cholesterinsynthese hemmend beeinflußt (414) ist trotz einiger Befunde, die dafur sprechen, noch nicht völlig klar

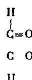
Adrenalin

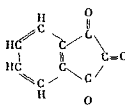
Die Bedeutung des Adrenalins fur den Chemismus der diabetischen Stoffwechselstorung wird im allgemeinen stark uberschatzt Zwar ist durch zahlreiche altere und neue Versuche erwiesen, daß Adrenalin ein wirksamer Gegenspieler des Insulins ist, und daß jede Insulingabe sehr schnell und prompt eine Adrenalinausschuttung aus

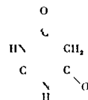
Wirkung des Alloxans scheint das Vorhandensein einer Dicarbonylfunktion im Molekül zu sein, da außer Alloxan noch eine Reihe anderer, meist cyclischer Verbindungen mit zwei oder drei Carbonylgruppen durch Ausschaltung der B-Zellen diabeteserzeugend wirken. Hierher gehören das Glyoxal (279), das Isatin (280), die Harnsäure (281), das Ninhydrin (282), die Barbitursäure (283) und die Dehydroascorbinsäure (101, 284) sowie einige Derivate dieser Stoffe (285), deren diabetogene Qualität allerdings schwächer als die des Alloxans und an bestimmte Voraussetzungen geknüpft ist (bei der Harnsäure z. B. an schwefelarme Vorernährung). Da eine Reihe dieser oder ähnlicher Dicarbonylverbindungen (Harnsäure, Dehydroascorbinsäure, Methylglyoxal, vielleicht auch Alloxan (286—288)) körpereigene Stoffe sind oder (wie Diacetyl oder Maltol) ständig mit der Nahrung aufgenommen werden, kommt diesem Mechanismus chemischer Diabetesgenese möglicherweise eine gewisse Bedeutung für die menschliche Pathologie zu.

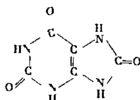
Auch das Vermögen, mit Zink zu reagieren und dadurch das für die Bindung des Insulins an spezifische Trägerproteine der B-Zellen erforderliche Zink seiner physiologischen Aufgabe zu entziehen, teilt das Alloxan mit einigen anderen Stoffen, die ebenfalls diabetogen wirken. So rufen Zinkkomplexbildner wie Diphenylthiocarbazon (Dithizon), 8-Oxychinolin oder dessen Methylderivate nicht nur einen permanenten Insulinmangeldiabetes mit Zerstörung der B-Zellen, sondern gleichzeitig auch einen weitgehenden Schwund des Inselzinks hervor, das im Harn ausgeschwemmt wird (289—292). Es scheint, daß die Ausschaltung des Zinks durch die Komplexbildner die für die funktionelle und morphologische Integrität der B-Zellen unentbehrliche Bindung des Insulins an die Inselsubstanz unmöglich macht. Andererseits existieren auch nichttoxische Zinkkomplexbildner, welche entweder keinen diabetogenen oder sogar einen diabetesverhütenden Effekt haben (292), so daß die Bedeutung der Zinkbindung für die Diabetesgenese noch völlig unklar ist (293).

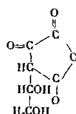

Alloxan


Glyoxal


Ninhydrin


Barbitursäure


Harnsäure


Dehydroascorbinsäure

Von besonders großer Bedeutung für das Diabetesproblem ist die Tatsache, daß die Insulinproduktion und -abgabe im Pancreas vom Blutzuckerniveau gesteuert wird. Die homöostatische Zügelung der Insulinaktivität durch den Blutzuckerspiegel ist so ausgesprochen, daß man den Traubenzucker als „Hormon der Insulinabgabe"

gene Wirkung auf, die sich wohl damit erklärt, daß Progesteron durch NNR Gewebe in Corticosteroide umgewandelt werden kann (436b) Stärker wirksam sind 11 Oxy und 11-Ketoprogesteron (Tab 54) Eine starke diabetogene Wirkung haben auch synthetische NNR Hormone (Prednison, Prednisolon und fluorierte Corticosteroide) Diese Hormone werden unter dem Begriff der Glykosteroide zusammengefaßt Grundsätzlich im gleichen Sinn wie durch die Corticosteroide wird der Kohlenhydratstoffwechsel durch Corticotropin (ACTH) beeinflußt, dessen diabetogener Effekt aus schließlich durch Vermittlung der NNR zustande kommt und daher an dieser Stelle mit abgehandelt werden kann Die diabeteserzeugende Qualität der Glykosteroide und des ACTH ist besonders bei der Ratte, beim Meerschweinchen, Kaninchen und Rhesus affen ausgeprägt und manifestiert sich in Glucosurie, Hyperglykämie, Leberglykogen vermehrung und negativer Stickstoffbilanz (433, 435, 437, 438, 439, 440 441 512)

Tabelle 54 *Diabetogene Glykosteroide*

Die Zahlen geben die relativen Aktivitaten bezogen auf Cortison bzw Hydrocortison = 1 an Die eingeklammerten Buchstaben beziehen sich auf die Literaturstelle 665

Nr	Name des Glykosteroids	Angewandter Test					
		Leberglykogen synthese Ratte			Glucose toleranz Ratte	Glucosurie erzeugung	
						Ratte	Mensch
		(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
1	9α Fluoro 2 methylhydro cortison	38					
2	9α Fluoroprednisolon			50	20		20
3	2 Methylhydrocortison	10					
4	9α Fluorohydrocortison		10 7	13	15		90
5	9α Fluorocortison		9				
6	9α Fluorodehydrocorticosteron		5 9				
7	9α Chlorohydrocortison		4 7				
8	9α Fluorocorticosteron		4 6				
9	9α Chlorocortison		3 7				
10	Prednisolon				4		4
11	Prednison				3		
12	11β 17 Dioxyprogesteron					ca 2	
13	9α Fluoro 11 17 dioxypro gesteron		1 9				
14	Hydrocortison	1		1	1	1	1
15	Cortison		1		0 7		
16	11β Oxyprogesteron		0 2			ca 1	
17	11 Ketoprogesteron					ca 1	
18	9α Fluoro 11β oxyprogesteron		0 85				
19	Corticosteron				0 3		
20	Aldosteron				0 2		
21	11 Dehydrocorticosteron				0 1		
22	Progesteron		+				+

(317) Die immer erneuten, sich pausenlos ablösenden Hyperglykämie Impulse der HVL-Hormongaben bedingen ebenso wie Glucoseinjektionen eine Überlastung des B Zellsystems, das darauf mit degenerativen Veränderungen und Verminderung des Insulingehaltes mit der Konsequenz eines permanenten Diabetes reagiert (318—320) Die insuläre Genese des permanenten Hypophysendiabetes geht auch daraus hervor, daß er durch Insulingaben zum Verschwinden gebracht werden kann (321) Der gleiche „metahypophysäre" Diabetes kann auch durch wiederholte Applikation der reinen diabetogenen Hormone des HVL, also des Wachstumshormons (322, 323) bei Hund und Katze und des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) (324) bei Ratte und Kaninchen hervorgerufen werden, wobei eine Stimulierung der Insulinproduktion (Erhöhung des Insulingehaltes der Pancreasdrüse) der zum Diabetes führenden Erschöpfung der B-Zellincretion vorangeht (325) Ein analoger „metacorticoider" Insulinmangeldiabetes entwickelt sich beim teilpancreatektomierten Hund (326) und beim Kaninchen (327) nach fortgesetzten Cortison oder Cortisolinjektionen, ein metathyreoidaler" Diabetes, ebenfalls auf Insulinmangelbasis, nach längerer Thyroxin oder Trijodthyroninmedikation beim teilpancreatektomierten Hund (328) Bei krankhafter Überproduktion von Steroiden der Cortisongruppe (Morbus Cushing) nimmt der Insulingehalt des Pancreas auf ein Viertel der Norm ab (329) Ob der am Hund (330) nachgewiesene nach wiederholten Injektionen von lactotropem HVL-Hormon auftretende „Metaprolactindiabetes für die Entstehung der Zuckerkrankheit bei der Frau am Ende der Schwangerschaft verantwortlich zu machen ist, muß noch geklärt werden

Alle diese „metahormonalen" Diabetesformen gleichen sich insofern, als sie sämtlich durch einen reinen Insulinmangel bedingt sind und von den unmittelbaren Folgen der Wirkung diabetogener Hormone (vgl die folgenden Abschnitte) scharf unterschieden werden müssen Überdies sind alle unmittelbar durch chronische Hyperglykämie hervorgerufenen Diabetesarten (Überzuckerungsdiabetes, Sandmeyer Diabetes metahormonaler Diabetes) bisher *ausschließlich* aus dem Tierversuch bekannt Auf Grund zahlreicher einwandfreier Beobachtungen kann als sicher angenommen werden, daß beim Menschen selbst eine mehrere Jahrzehnte bestehende Hyperglykämie keine irreversible Schädigung des Inselapparates (331—333) und keine wesentliche Verringerung des Insulingehaltes der Bauchspeicheldrüse (256) bewirkt Dem entspricht, daß ein leichter Diabetes mit mäßiger Hyperglykämie im allgemeinen keine Tendenz zur Verschlechterung zeigt Für den diabetesbehandeln den Arzt bedeutet dies daß die den posthyperglykämischen Diabetes betreffenden Ergebnisse des Tierversuches nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen, und daß bei der Einstellung schwererer Diabetesfälle geringe Resthyperglykämien gegenüber dem weitaus größeren Risiko der Insulinüberdosierung nach heutigem Wissen ohne Bedenken in Kauf genommen werden können

Als Glied des komplizierten Systems hormonaler Steuerungsmechanismen ist das Insulin eingebaut in ein Netz homöostatischer und kompensatorischer Zügelungs vorgänge welche die Aktivität des Insulins, sobald es zur Wirkung gelangt, auf ein optimales Mittelmaß einregulieren Diese durch andere endokrine Wirkstoffe ausgeübten Kontrollen der Insulinaktivität zu kennen, ist um so wichtiger, als offenbar eine Entgleisung der regulierenden Mechanismen oder eine Disharmonie zwischen der Wirkung des Insulins und der von ihr ausgelösten Gegenwirkung anderer Hormone zur Entstehung diabetesartiger Stoffwechselsituationen beitragen kann

gesteigerten Aktivität der NNR und der Entwicklung glomerulosklerotischer Nierenveränderungen *geht daraus hervor, daß lange fortgesetzte Cortison oder ACTH* Medikation auch beim Nichtdiabetiker dem *Kimmelstiel Wilson* Syndrom analoge Nierenveränderungen erzeugen kann (459b) und daß protrahierte Anwendung von Cortison Hydrocortison, Chlorohydrocortison oder ACTH bei normalen und alloxandiabetischen *Kaninchen eine interkapilläre* Glomerulosklerose hervorruft, die der des menschlichen Kimmelstiel Wilson Syndroms völlig analog ist (460, 461, 462), umgekehrt kann Adrenalektomie (464) oder Hypophysektomie (durch ACTH Ausschaltung (465)) den Glomerulosklerose Retinopathie Symptomenkomplex zur Rückbildung bringen solange die Veränderungen noch reversibel sind Bei diabetischer Nephropathie werden mit großer Regelmäßigkeit erhöhte Nebennierengewichte und ein *gehäuftes* Vorkommen von NNR Adenomen beobachtet, während umgekehrt chemische Ausschaltung der Glykosteroidproduktion mittels DDD (2 2 bis (p-Chlorphenyl) 1 1 dichlorathan) die hyalinen Gefäßveränderungen beim Kimmelstiel Wilson Syndrom günstig beeinflußt (463) Neuere Beobachtungen weisen darauf hin *daß bei Diabetes* nicht nur eine gesteigerte, sondern auch qualitativ veränderte Inkretion der NNR vorliegt, da Cortison beim Diabetiker im Gegensatz zum Normalen in 17 Ketosteroide umgewandelt wird (466) Vielleicht ist nicht das Cortison selbst sondern ein abnormes Abbauprodukt dieses Hormons der die Glomerulosklerose auslösende Faktor

Die diabetogene Wirkung einer vermehrten Produktion interrenaler Glykosteroide kann aber beim Menschen nicht nur auf der Basis und als Folge einer Insulinmangelsituation zur Geltung kommen und so zur Entwicklung des „maturity onset diabetes (Gegenregulationsdiabetes) entscheidend beitragen, sondern auch allein für sich ohne jede primäre Beteiligung des Inselorgans, lediglich als Konsequenz einer pathologischen Aktivitätssteigerung der NNR, eine rein interrenale Form der Zuckerkrankheit den sog *Steroiddiabetes* hervorrufen Es ist lange bekannt, daß bei Morbus Cushing *zum mindesten die Blutzuckerbelastungskurve* einen diabetischen Verlaufstyp aufweist, häufig aber auch Hyperglykämien und Glucosurien vorkommen (445) Unter besonderen Bedingungen (z B bei Adenomen der Zona fasciculata) kann hierbei die Produktion von Glykosteroiden so stark vermehrt sein daß sich ein schwerer Diabetes mit hochgradiger Glykosurie und massiven Stickstoffverlusten entwickelt in solchen Fällen kann aus dem Harn in reichlichen Mengen Hydrocortison isoliert werden (467) Ebenso kann lange fortgesetzte Darreichung von Cortison oder ACTH einen Steroiddiabetes erzeugen (468 446b) Diese Diabetesform ist durch hochgradige Insulinresistenz erhebliche Glykosurie bei nur geringer Hyperglykämie hohe Lactat und Pyruvatwerte im Blut Tendenz zum Verschwinden im Hungerzustand Neigung zu Fettansatz und sekundäre Inselhypertrophie mit vermehrter Insulininkretion gekennzeichnet (469 470, 471, 472), auf dieser kompensatorischen Insulinüberproduktion beruht die Neigung des Steroiddiabetes zu spontaner Rückbildung (472)

Eine praktisch besonders wichtige Sonderform des Steroiddiabetes kommt in der *Schwangerschaft* und bei *Kindern diabetischer Mütter* vor Während der Gravidität kreisen im Organismus erheblich vermehrte Mengen von Cortison und Hydrocortison diese Hormone, deren Blutspiegel während der Gravidität bei 13—23 mg% (normal < 1 mg%) liegt (474) und die auch im Harn Gravider in stark vermehrter Menge ausgeschieden werden (475) entstammen nicht nur der verstärkt aktiven NNR sondern werden auch in der Placenta gebildet (473) Ihre Mehrproduktion dient dem Zweck durch Erhöhung des Glykogengehaltes der Placenta die Glucoseversorgung des Foetus sicherzustellen, sie kann aber solche Ausmaße annehmen daß ein Diabetes

mechanismus aus der im Endeffekt (nach Einpendeln des Blutzuckerniveaus) zu einer Dämpfung der NNR Tätigkeit führt Für das Verständnis der bei Diabetes vorliegenden regulativen Fehlleistung ist besonders wichtig daß in einer analogen zweiphasischen Regulation Hyperglykämien nach initialer Drosselung der Hormonproduktion in der NNR eine als Stress Folge deutbare Hyperaktivität der NNR mit vermehrter Hormonausschüttung bewirken die geeignet ist das diabetische Syndrom zu aggravieren (S 261) (352—354) Die nach Pancreatektomie eintretende Degeneration der die Glucosteroide produzierenden Zona fasciculata (355) ist offenbar die Folge anhaltender funktioneller Überlastung der NNR

Homoostatische Funktionen der *Leber* im Rahmen der Steuerung der Insulinwirkung sind zuerst von SOSKIN und Mitarbeitern als zentrale Faktoren im Mechanismus der Konstanthaltung des Blutzuckerniveaus erkannt worden ohne daß es bisher gelungen wäre die Individualität dieser teilweise gegensätzlich auf Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin wirkenden Faktoren eindeutig zu erkennen Hormonartige Wirkstoffe der Leber verstärken die Insulinwirkung in der Peripherie (S 243) und es scheint daß die Insulinwirkung von einer normalen Leberfunktion abhängig ist da Glucosebelastungen bei hepatektomierten Tieren mit intaktem Pancreas zu diabetischen Blutzuckerkurven bei pancreaslosen insulinbehandelten Tieren mit intakter Leber dagegen zu normalen Toleranzkurven führen (356) Damit stimmt überein daß das leberlose Tier infolge schwerster Störungen seines Kohlenhydratstoffwechsels nicht lebensfähig ist (357) während Ratten und Kaninchen ohne Inselsystem vorausgesetzt daß außergewöhnliche Belastungen vermieden werden bei normalem Blutzucker und gutem Allgemeinbefinden lange Zeit am Leben bleiben (S 257) (358) Das gleiche gilt für das sog Houssay Tier (S 267) Hier liegt offenbar ein phylogenetisch altes Vermögen der Leber zur Primitivregulation des Blutzuckers vor dessen Versagen ebenso den diabetischen Verlauf des Glucosetoleranzversuches bei toxischen Leberschaden hervorruft wie zum Stoffwechselphänomen des Pancreasdiabetes beiträgt dieser ist ja infolge des Ausfalls lipotroper Wirkstoffe des Pancreas stets mit Leberschädigungen verknüpft die durch Insulin nicht zu beseitigen sind (359—361) (S 635) Auf der anderen Seite wirken die Leberinsulinase (S 248) und die in der Leber gebildeten Hexokinasehemmstoffe von Lipoproteidcharakter (S 206) dem Insulin entgegen und ihr Verschwinden bei der Entwicklung von Leberparenchymschäden kann eine scheinbare Verbesserung der Kohlenhydrattoleranz und (bei Diabetikern) eine Abnahme des Insulinbedarfes bewirken (S 266) Ebenso kann sich die Tatsache auswirken daß das für die Blutzuckerbildung unmittelbar verantwortliche Enzym Glucose 6 phosphatase nur in der intakten Leber gebildet wird und bei Leberkrankheiten weitgehend aus diesem Organ verschwindet (362) was zur Blutzuckerabnahme führen muß In dieser Hinsicht ist also die Leber als Produzent insulinantagonistischer oder vom Insulin gehemmter Wirkstoffe dem A Zellsystem des Pancreas dem HVL und der NNR an die Seite zu stellen und eine Leberschädigung kann je nach der Natur des sich an der Leber abspielenden Prozesses einmal eine Abschwächung und ein anderes Mal eine Intensivierung der Insulinwirkung zur Folge haben also einen bestehenden Diabetes ungünstig oder (scheinbar) günstig beeinflussen

Die Tatsache daß Insulin die Bildung und den Durchsatz von energiereichem Phosphat fordert (S 246) erklärt den Einfluß des Vitamins B_1 (Thiamin) auf das diabetische Stoffwechselgeschehen da die Überführung dieses Vitamins in seine Wirkform (Thiaminpyrophosphat (ThPP) Cocarboxylase) nur mit Hilfe von ATP möglich ist als indirekt von der Anwesenheit des Insulins abhängt (363) Dement

oxydation in der Leber (492) Im Gegensatz zum Leberglykogen wird das Muskelglykogen durch NNR Glykosteroide kaum beeinflußt (431) Die in vitro gefundene Hemmung der Glykogensynthese in den extrahepatischen Organen durch Steroide (493, 494) ist wahrscheinlich ein unspezifischer Oberflächeneffekt Auch der zur Erklärung des Einflusses von Cortison auf das Muskelglykogen herangezogene Inhibitoreffekt des Hormons gegenuber der Muskelphosphorylase ist unspezifisch, da er durch Progesteron und Testosteron ebenfalls hervorgerufen wird (495)

Die eigentliche biologische Leistung der Glykosteroide der NNR, die *Gluconeogenie* kommt auf drei Wegen zustande Als Quelle der durch Gluconeogenie neugebildeten Kohlenhydrate (Glucose und Glykogen) dienen einmal *Zwischenprodukte der Glykolysereaktion*, vor allem Milchsäure und Brenztraubensäure, nach Adrenalektomie verschwindet die Fahigkeit zur Synthese von Leberglykogen aus Lactat und Pyruvat (120, 435, 496—498) Dieser Vorgang der Gluconeogenie aus Pyruvat, der im wesentlichen eine endokrin gesteuerte Umkehr des Glykolyseprozesses darstellt scheint dadurch bedingt zu sein, daß ein aus verschiedenen Quellen (Citronensäurecyclus Aminosäuren) gespeistes Mehrangebot von Pyruvat vorliegt und dem entsprechend ein verstärkter Durchsatz des Pyruvats durch die synthetisierende Kette der Glykolysefermente erfolgt Die Erhohung des Blutpyruvatspiegels ist ein charakteristisches Kennzeichen des Steroiddiabetes (463, 499), hervorgerufen durch die erzeugten Anstau von Pyruvat

Die zweite und physiologisch bedeutsamste Quelle der unter NNR Einfluß neugebildeten Kohlenhydrate ist das *Eiweiß* (431, 433, 438) In der ersten Phase dieses Vorganges wird korpereigenes Eiweiß in vermehrtem Umfang ab und zu Zwischenprodukten des Kohlenhydratstoffwechsels umgebaut („protein catabolic effect") der dabei freigesetzte Stickstoff wird als Harnstoff oder (soweit er dem Nucleinsaureanteil der Nucleoproteide entstammt) als Harnsaure ausgeschieden (500) Glykosteroide (und durch ihre Vermittlung auch ACTH) verursachen also in dem Maße, wie Korperprotein umgesetzt wird, bei Saugetier und Mensch eine Zunahme des Aminostickstoffes im Blut und der Stickstoffausscheidung im Harn mit Negativwerden der Stickstoffbilanz (431, 438, 500, 501) sowie eine Verminderung des Eiweißansatzes die als Wachstumshemmung in Erscheinung treten kann (502, 503) Umgekehrt kann Adrenalektomie den Blutaminosäurengehalt herabsetzen und Eiweißansatz (Wachstum) anregen (503, 504 505 506) Das Kernstuck der glykoneogenetischen Umwandlung von Eiweiß in Kohlenhydrat unter dem Einfluß der NNR ist die Desaminierung oder Transaminierung der Aminosauren zu stickstofffreien Produkten (α Ketosäuren) die als Zwischenprodukte der Kohlenhydratsynthese dienen konnen Die vorangehende Proteolyse stellt offenbar nur einen dem Massenwirkungsgesetz gehorchenden Zubringerdienst dar, dessen Intensivierung durch die NNR (507, 508) also wohl sekundärer Natur ist Die Bildung von Kohlenhydraten aus glucoplastischen Aminosauren (S 237) wird durch Adrenalektomie in vivo und in vitro blockiert (435, 509, 510) umgekehrt steigt nach Cortison der Leberglykogengehalt proportional der Abnahme des Gehaltes der Leber an Asparaginsaure und Glutaminsaure (511), wobei die Glutaminsäure (513) unter dem Einfluß der Glykosteroide oxydativ desaminiert oder transaminiert wird Mit diesen Abbauvorgangen steht auch die bei Steroiddiabetes beobachtete Abnahme des Blutglutathions im Zusammenhang (500, 514, 515) Es ist danach anzunehmen, daß im wesentlichen die desaminierenden und transaminierenden Fermente in Leber und Niere durch die Glykosteroide in irgendeiner Form aktiviert werden (129) Da ein Teil dieser Enzyme der Mitwirkung von Pyridoxalphos

daß der Gehalt des Pancreas an Glucagon bei Diabetes normal (386), der an Insulin stets vermindert ist (S 248) und daß es gelingt, bei gefütterten Ratten und Hunden durch Injektion von in Öl suspendiertem Glucagon, also durch Anlage eines Glucagondepots, einen schweren Diabetes mit hochgradiger Glykosurie und N Verlusten hervorzurufen (387)

Die Rolle des Glucagons in der Diabetesätiologie war lange umstritten, da Injektion von wäßrigen Glucagonlösungen wohl vorübergehende Hyperglykämien, aber keinen echten Diabetes hervorrufen kann Dies beruht darauf daß Glucagon im Organismus und zwar in der Leber, fermentativ sehr schnell abgebaut wird, das glucagonzerstörende Enzym ist wahrscheinlich identisch mit der Insulinase, da der enzymatische Glucagonabbau in der Leber durch Insulin kompetitiv gehemmt wird (388) Eine weitere Ursache für die Schwierigkeiten der Erzeugung eines experimentellen Glucagondiabetes liegt darin daß die Zuckerverwertung in der Peripherie durch Glucagon nicht beeinträchtigt wird (389) und die diabetogene Wirkung des Glucagons von der Anwesenheit reichlicher Glykogenreserven in der Leber abhängt (390) Werden diese Reserven bei der Ratte unter dem Einfluß wiederholter Glucagoninjektionen zur Blutzuckerbildung verbraucht, so bewirken weitere Glucagongaben keine Hyperglykämie mehr sondern eine mit der Anzahl der Injektionen zunehmende Blutzuckersenkung die bis zur Schockgrenze gehen kann (391) Diese „paradoxe" Glucagon Hypoglykämie erklärt sich damit, daß Glucagon neben seiner glykogen mobilisierenden Wirkung eine langanhaltende intensive, insulinunabhängige Verstärkung der peripheren Glucoseverwertung hervorruft (392 393a), die jedoch nicht von vermehrter extrahepatischer Glykogenbildung begleitet ist (393b) Die Notwendigkeit des Leberglykogens für die hyperglykämieerzeugende Glucagonwirkung geht auch daraus hervor daß Glucagon weder beim hepatektomierten Tier (395) noch bei leberkranken Menschen den Blutzucker erhöht (394 410)

Umgekehrt läßt sich sagen daß bei experimenteller Ausschaltung der A Zellen der Pancreasinseln durch spezifische Zellgifte wie Synthalin oder p Aminobenzolsulfonamidisopropylthiodiazol (IPTD) der Blutzucker je nach der Dosierung des A Zellgiftes abnimmt oder unter Auftreten schwerer Schocksymptome völlig verschwindet (396, 397) ein Beweis für die wichtige Funktion der A Zellen und des Glucagons im Rahmen der Blutzucker Homöostase Die nach A Zellzerstörung eintretende Hypoglykämie geht mit einem fast völligen Schwund des Leberglykogens einher, ein Hinweis darauf daß die nach A Zellausfall zu beobachtenden Stoffwechselphänomene weitgehend durch ein funktionelles Übergewicht des Insulins bestimmt sind Werden [illegible]

in ihren biologischen Effekten weitgehend kompensieren, und daß die in der Normoglykämie zum Ausdruck kommende Balance im Zuckerhaushalt nur möglich ist, wenn beide Hormone anwesend sind oder beide fehlen (396) So wird auch der nach [illegible]

[illegible] ...inten die Arylsulfonylharnstoffderivate (BZ 55, S 249) bei Alloxandiabetes wirkungslos sind (398, 399), kann ihr Angriffspunkt nicht, wie vermutet worden ist (400) in den A Zellen gesucht werden, dies entspricht auch dem histologischen Befund (398 401)

ste
Fu
selanomalien bei Diabetes eine wesentliche Rolle spielt

Neben der verstärkten Zuckerneubildung aus Glykolysezwischenstufen, Eiweiß und Fett nimmt auch, obwohl in geringerem Umfang, eine *Herabsetzung der Glucoseverwertung* in der Peripherie an der Ausbildung des diabetogenen Effektes der NR Steroide teil offenbar auf Grund eines Antagonismus gegenuber Insulin Beim Normalen aber nicht beim Patienten mit Insulinmangeldiabetes, kann diese Herabsetzung nach einiger Zeit durch die Aktivierung der B Zelltatigkeit (vermehrte Insulinincretion) wieder ausgeglichen werden Der eigentliche periphere, insulinantagonistische Effekt der in einer Hemmung der Glucose (226, 535) und Phosphat (536) Aufnahme in die Zellen und einer Blockierung der Muskelglykogenbildung (537) zu bestehen scheint ist keine unmittelbare Leistung der Glykosteroide, da diese selbst in diabetogenen Dosen keine Oxydationshemmung der Glucose zu CO_2 bewirken (481, 538), viel mehr scheint es sich bei dieser Hemmung der peripheren Insulinwirkung um den Effekt eines Eiweißkorpers zu handeln, der unter dem Einfluß des Cortisons in Gegenwart des Wachstumshormons der Hypophyse (STH) in der Leber synthetisiert wird und den Charakter eines β Lipoproteids besitzt (539 624) Dieses Lipoproteid welches spezifisch den Glucose , aber nicht den Galactosetransfer durch die Zellmembran hemmt (540) also ein typischer Insulinantagonist ist (S 271), wird allerdings durch Insulin nicht vollständig neutralisiert, was auf einen weiteren, insulinunabhängigen Angriffspunkt seiner Wirkung hinweist (541) Es scheint, daß dieser zusätzliche Effekt in einer echten Hemmung der Hexokinase besteht (542) die schwer von dem Antiinsulineffekt zu trennen ist und 1945 Cori und Mitarbeiter zu der Annahme veranlaßt hat, daß die Insulinwirkung an der Hexokinase angreife (S 245) Das hexokinasehemmende β Lipoproteid (secondary humoral factor", BORNSTEIN) findet sich im Blut bei menschlichem und Alloxandiabetes (539, 542, 543 624), es ist scharf zu unterscheiden von den bei Insulinresistenz auftretenden Insulinantikorpern, die der γ Globulinreihe angehoren (544, 545) Die Bildung des insulinantagonistischen β Lipoproteids in der Leber erklärt das Vorkommen von scheinbaren Zuckertoleranzsteigerungen und Diabetesheilungen bei Leberinsuffizienz

Charakteristisch fur die durch Glykosteroide hervorgerufenen Diabetesformen ist die Tatsache daß die sie begleitende Glucosurie weit großer ist als der meist geringfugigeren Hyperglykamie nach zu erwarten ware, und bereits bei normaler Glucosetoleranz und normalem Blutzuckerspiegel auftreten kann (546) Das weist auf einen *renalen* Angriffspunkt der Glykosteroide hin Tatsachlich hat sich gezeigt, daß Cortison (547 548) und ACTH (548, 549, 550) die Nierenschwelle der Glucose auf etwa die Halfte herabsetzen, und daß dies auf einer Zunahme der Glomerulusfiltration bei gleichzeitiger absoluter oder relativer Verminderung der tubularen Ruckresorption beruht (548) Offenbar sind die renalen Schwangerschaftsglucosurien, die in echten Diabetes ubergehen konnen, zum großen Teil interrenal mitbedingt Analog dem Insulin und dem Glucagon losen die Glykosteroide bei verstärkter Produktion im Organismus Gegenregulationen aus, die ihre diabetogene Wirkung abschwachen und der Tendenz dienen, den Kohlenhydratumsatz homoostatisch auf ein mittleres Maß einzuregulieren Der sinnfälligste Ausdruck dieser Gegenregulation ist die Aktivierung des Inselapparates mit einer morphologisch besonders eindrucksvollen Leistungssteigerung der B Zellen (479, 551, 553a) jedoch ohne Veranderung der A B Rela

löst welche für den zweiphasischen Verlauf der Insulin Blutzuckerkurve verantwortlich ist (339 415 341 416) (S 254) aber es liegen keine Beweise dafür vor daß die diabetische Hyperglykämie und Glucosurie auch nur teilweise unmittelbar durch eine Mehrproduktion oder erhöhte Wirksamkeit des Insulinantagonisten Adrenalin verursacht wird Dies ist schon deshalb unwahrscheinlich weil Adrenalin im Organismus sehr schnell durch das Ferment Aminoxydase zerstört wird (WEIL MALHERBE) Die im akuten Versuch durch Adrenalininjektion erzeugbare Hyperglykämie und Glucosurie beruht darauf daß Adrenalin den Gehalt der Leber und Muskulatur an aktiver Phosphorylase (durch vermehrte Umwandlung inerter Phosphorylase B in wirksame Phosphorylase A) erhöht und so am Ganztier (417) im isolierten Muskel (418 419) und im Leberschnitt (408) einen erhöhten Glykogenzerfall bewirkt der zunächst eine Anhäufung von Glucose und Fructose 6 phosphat zur Folge hat (421) Diese beiden Ester sind Hemmstoffe der Hexokinase (422) und führen durch Blockierung dieses Enzyms eine diabetische Stoffwechselsituation (erhöhte Zuckerproduktion in der Leber verminderte Zuckerverwertung in der Peripherie) (423 424) herbei Andererseits führt die Verminderung der Zuckeroxydation im Muskel durch Adrenalin zu vermehrter Freisetzung von Milchsäure die ins Blut gelangt und der Leber angeboten wird wo sie wieder in Glykogen zurückverwandelt wird und so die durch Glykogenolyse bedingten Glykogenverluste ausgleicht (425) Der Leberglykogengehalt wird also durch Adrenalin trotz verstärkter Glykogenolyse nicht wesentlich verändert im Gegensatz zu den Verhältnissen unter Glucagoneinwirkung (S 257)

Wichtiger für die Diabetesätiologie ist möglicherweise die Tatsache daß Adrenalin als Vermittler der Reize von Stress Situationen durch Stimulation des HVL einen diabetogenen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausüben kann

Nebennierenrindenhormone und Corticotropin (ACTH)

Die vor mehr als 20 Jahren gemachte Entdeckung daß Injektion von Nebennierenrinden (NNR)Extrakten die Stoffwechselsituation pancreatektomierter Hunde verschlimmert (426) und umgekehrt Adrenalektomie den Pancreas und Alloxandiabetes bei Katze und Hund zum Verschwinden bringen kann (427) waren erste Hinweise auf die maßgebende Rolle der Nebennierenrinde in der Genese der diabetischen Stoffwechselstörung Schon viel früher war den Klinikern die Häufigkeit der Koinzidenz von Diabetes und NNR Adenomen aufgefallen (428) und in Übereinstimmung damit ließ sich zeigen daß auch der menschliche Spontandiabetes durch Insuffizienz oder Ausschaltung der Nebenniere wesentlich gebessert wird (429 430) Auch bei der partiell pancreatektomierten Ratte bewirken Gaben von NNR Extrakten oder Hormonen eine Exacerbation des durch Adrenalektomie zum Verschwinden gebrachten Diabetes (431 432) und verschlechtern eine schon vorhandene diabetische Stoffwechsellage bei erhaltenen Nebennieren (431 433) Dem entspricht die Erfahrung daß adrenalektomierte alloxandiabetische Tiere sich durch stark erhöhte Insulinempfindlichkeit oder was dasselbe bedeutet verminderten Insulinbedarf auszeichnen (434) und umgekehrt Injektion von diabetogenen NNR Hormonen eine Insulinresistenz bewirkt die allerdings von der durch das Wachstumshormon des HVL und der durch Insulinantikörper erzeugten Insulinresistenz scharf zu unterscheiden ist (436a) Die diabeteserzeugende Qualität der NNR Extrakte ist an die darin enthaltenen Steroidhormone in erster Linie an Cortison und Hydrocortison geknüpft während Corticosteron und 11 Dehydrocorticosteron wesentlich schwächer wirksam sind (431) (Tab 54) Auch das Progesteron weist eine wenn auch schwache diabeto

spezifisches Protein ist (564), dessen Wirkungen jeweils nur Schlüsse auf den physiologischen Wirkungsmodus zulassen, wenn sie bei der homologen Tierart studiert werden. So übt beim Rhesusaffen offenbar nur arteigenes, nicht aber Rinder- oder Schweine-STH einen Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel aus (556), und dasselbe scheint für den Menschen zu gelten, der gegenüber dem handelsüblichen Rinder-STH weitgehend resistent ist, aber auf Überproduktion des arteigenen STH (bei Acromegalie) mit Diabetes reagiert. Diese meist nicht hinreichend berücksichtigten Tatsachen erschweren die Aufklärung des Modus der diabetogenen STH-Wirkung erheblich. Hinzu kommt eine ungewöhnliche Vielfältigkeit der Effekte dieses Hormons, der man durch ihre Einteilung in solche direkter und indirekter Natur nur angenähert Rechnung tragen kann. Darüber hinaus muß scharf unterschieden werden zwischen dem echten durch kurzfristige Verabfolgung von STH ausgelösten „idiohypophysären" STH-Diabetes und dem durch lange fortgesetzte STH-Behandlung hervorgerufenen permanenten oder „metahypophysären" Diabetes (323, 555, 567), der in Wirklichkeit ein Insulinmangeldiabetes ist (S. 253). Nur der erstgenannte Diabetestyp interessiert an dieser *Stelle*.

Das Verständnis dieses durch STH-Überproduktion oder Überdosierung ausgelösten „idiohypophysären" Diabetes setzt eine genaue Analyse der Stoffwechseleffekte dieses Hormons voraus. Soweit die an Widersprüchen reiche STH-Literatur eine solche Analyse zuläßt, ergibt sie das Vorhandensein unmittelbarer Stoffwechseleffekte neben *solchen*, deren Zustandekommen von der Mitwirkung anderer *Hormone* abhängig ist.

Der wichtigste (und vielleicht einzige) *unmittelbare Stoffwechseleffekt*, der beim Menschen nach Injektion von reinem STH beobachtet wird, ist eine *Intensivierung des Fettabbaus bis zur Ketonkörperstufe* (568), die wahrscheinlich darauf beruht, daß STH die für die β-Oxydation der Fettsäuren erforderlichen Beträge an Coenzym A — offenbar durch Förderung der Coenzym-A-Synthese — zur Verfügung stellt (569). Die hochgradige Ketonkörperproduktion im schweren Diabetes ist wesentlich durch eine verstärkte STH-Produktion mitbedingt. STH erhöht den Bedarf an der für die Coenzym-A-Synthese benötigten Pantothensäure (570) und den Gehalt der Leber an *Coenzym A (569); es ist bei Pantothensäuremangel wirkungslos (571).* Als Initialsymptom dieses Coenzym-A-Effektes wird eine Steigerung des Fettgehaltes der Leber beobachtet; sie ist der Ausdruck eines verstärkten Fetttransportes aus den Depots zum Ort des Abbaus, dessen Resultat bei Mensch, Ratte und Maus ein Anstieg des Ketonkörperspiegels im Blut ist (572, 573, 575). Die schon lange bekannte Fettspeicherung im Organismus hypophysektomierter Tiere (574) kann als Negativ dieses Effekte gedeutet werden. Die Leber STH-behandelter Ratten produziert auf Grund erhöhter Aktivität der Fettsäureoxydasen zwei- bis dreimal mehr Acetessigsäure als die unbehandelter Tiere (575, 576), wobei die Acetessigsäure offenbar durch Rekondensation von Acetatresten gebildet wird, welche infolge des gleichzeitigen Sistierens der Kohlenhydratoxydation nicht dem normalen Abbaumodus über den Citronensäurecyclus unterliegen können. Die Steigerung des Fettsäureabbaues unter STH ist unabhängig von der NNR (577); sie wird begleitet von einer entsprechenden Abnahme des RQ und führt — infolge der Vermehrung des bei den Dehydrierungsreaktionen des Fettabbaues anfallenden Reduktionsäquivalentes (H-Atome) — zu einer vermehrten Bildung von reduzierten Cofermenten (DPNH) (578). Durch dieses „high fat metabolic pattern", welches den *erhöhten Fettumsatz als Primärphänomen* der STH-Wirkung kennzeichnet, wird *sowohl Kohlenhydrat als auch Eiweiß eingespart*. Es wird also — ohne jede qualitative Beeinflussung der Einzelreaktionen des Kohlenhydrat

Sie ist weniger deutlich bei Hund und Katze, die weitgehend resistent gegenüber den Glykosteroiden hinsichtlich ihrer diabetogenen Wirkung sind und von denen der Hund sogar durch Cortison vor der diabeteserzeugenden Wirkung des STH geschützt wird (442). Worauf diese Speziesabhängigkeit der Cortisonwirkung beruht, ist noch nicht sicher bekannt. Der Mensch verhält sich gegenüber Cortison ebenso wie die Ratte, reagiert also je nach der Höhe der Cortisondosis mit einer prädiabetischen (nur am Verlauf der Glucosebelastungskurve erkennbaren) Stoffwechsellage oder einem manifesten Diabetes, der sich entweder isoliert als solcher (in Form des „Steroiddiabetes", s. u.) oder in Kombination mit einem Diabetes auf Insulinmangelbasis entwickelt (436a, 443) und im zweiten Falle einen bestehenden leichten Diabetes verstärken oder eine latente Insulinmangelsituation manifest und diagnostizierbar machen kann (444, 445). Ein solches Manifestwerden eines Diabetes kann durch jede Art eines die NNR-Incretion steigernden „stress" (Verbrennungen, Verletzungen) bewirkt werden (446a, 446b). Auch kann diejenige Hoherstellung des Blutzuckers, die beim Insulinmangel-Diabetiker für die Normalisierung der Zuckerverwertung erforderlich ist (S. 218), nur durch Verstärkung der Zuckerneubildung, also Stimulierung der NNR-Incretion, erreicht werden. Jede Hyperglykämie bewirkt schon an sich eine Ausschüttung von Glykosteroiden in der NNR (354). Dies rechtfertigt die Vermutung, daß sich bei schwerem Diabetes oder Diabetes mit progredientem Verlauf stets eine NNR-Überfunktion dem ursprünglich allein vorhandenen Insulinmangel superponiert. Für den Alloxandiabetes ist das Vorliegen einer solchen Kombination von Insulinmangel und Hyperaktivität der NNR bereits sichergestellt, von verschiedenen Forschergruppen ist der Nachweis einer Überproduktion von Glykosteroiden im alloxandiabetischen Organismus durch histologische und biochemische Untersuchungen erbracht worden (122, 124, 125, 447, 448, 449, 450) und chemische Zerstörung der glykosteroid-produzierenden Zona fasciculata mildert die Hyperglykämie nach Alloxangaben trotz gleichzeitigen Unterganges der B-Zellen des Inselapparates (451), woraus die Abhängigkeit der Alloxanhyperglykämie von der NNR klar hervorgeht. Auch der Pancreasdiabetes des Hundes weist deutliche Zeichen einer verstärkten Aktivität der NNR auf (452). Selbst beim Phlorizindiabetes der Ratte, der durch Adrenalektomie zum Verschwinden gebracht und durch Cortison verstärkt werden kann, spielt die Superposition eines Glykosteroideffektes eine Rolle (453). Im Falle des menschlichen Spontandiabetes ist das Vorliegen einer oft extremen NNR-Überfunktion einmal im Stadium der Acidose und des Praecomas auch dann als erwiesen anzunehmen, wenn ursprünglich nur ein reiner (juveniler) Insulinmangeldiabetes vorlag, vor allem aber auch bei älteren Patienten mit sthenischem Körperbau und relativ guten Insulinreserven („maturity onset diabetes", S. 248), deren Stoffwechselsituation durch diese Produktion diabetogener NNR-Hormone weitgehend gekennzeichnet ist (454, 455, 456). Sehr bedeutsam ist die Feststellung (497), daß beim kindlichen Diabetes, der eine besonders schwere Form des Insulinmangeldiabetes darstellt, stets eine Überfunktion [illegible]
Stoffwechsel durch ausreichen[illegible]
diabetischen Kindern im Alter [illegible]
so mehr erhöht, je ausgeprägter [illegible]
reserve in Erscheinung traten.

Diese NNR-Überfunktion kann bei langdauerndem Bestehen des Diabetes Anlaß zur Entwicklung der gefürchteten Spätkomplikationen (Kimmelstiel-Wilson-Syndrom, Retinopathie) geben (457, 458, 459a). Der kausale Zusammenhang zwischen der

auf das endokrine System ausübt, geschaffen werden Die eigentliche diabetogene Wirkung des STH geht also von diesen indirekten biologischen Leistungen des Hormons aus

Es steht heute fest, daß ein Teil der Stoffwechseleffekte des STH durch den Inselapparat des Pancreas vermittelt wird (*mittelbare STH-Wirkungen*) Das gilt besonders für die Wachstumswirkung des STH, deren Manifestierung von einer ausreichenden Insulinsecretion (oder Insulinversorgung) abhängig ist (Salter und Best, Young 1951) Radioaktives (^{131}J-) STH wird nach Injektion bevorzugt im Pancreas fixiert (603) Noch bevor das oben geschilderte „high fat metabolic pattern" sich auswirkt kommt es unter dem Einfluß von STH zu einer akut einsetzenden Ausschüttung von *Insulin* (604) Unter STH-Einwirkung nimmt der Gehalt des Pancreas an extrahierbarem Insulin beim Hund bis auf Spuren ab (von 8,1 auf 0,52 E/kg (605)), gleichzeitig nimmt die Insulinaktivität des Blutes bei Hund und Katze erheblich zu, jedoch *nicht nach Pancreatektomie* (606, 607a) Dasselbe gilt für den Menschen Die Plasmainsulinaktivität ist bei Acromegalie signifikant erhöht, bei Panhypopituitarismus herabgesetzt (608) Bei der Ratte ist der Nachweis der entsprechenden STH Wirkung bisher allerdings nicht einwandfrei geglückt (607a) Diese Insulinausschüttung manifestiert sich in einer Reihe typischer Insulineffekte, so einer Steigerung der Glucoseaufnahme und Zuckeroxydation in der Muskulatur (609, 622), einer Verbesserung der Glucosetoleranz (610), einer (vorübergehenden) Drosselung der Fettoxydation (572), einer in Wachstumswirkung sich äußernden Intensivierung des Eiweißansatzes (207a) und einer Blutzuckersenkung (584), deren Insulinabhängigkeit daraus hervorgeht, *daß sie nach Ausschaltung des B Zellsystems der Pancreasinseln ausbleibt* Bei der hungernden Ratte hat STH-Injektion eine schnell eintretende Hypoglykämie zur Folge, die nach Ausschaltung der glykoneogenetischen Funktion der NNR (Adrenalektomie) lebensbedrohende Ausmaße annehmen kann (584) Diese blutzuckersenkende Wirkung wird nach Pancreatektomie ebenso vermißt wie die durch STH bewirkte Stickstoffretention (590, 604), ist also im wesentlichen durch ver-
[illegible] Insel

nach STH Gaben auftretende Hypoglykämie nicht ausschließlich durch vermehrte Insulinabgabe seitens des Pancreas, sondern auch durch erhöhte Freisetzung von Insulin aus seiner Bindung an die Gewebe (S 247) bedingt (614), da auch beim soeben pancreatektomierten Tier noch eine Tendenz zu akuten hypoglykämischen Reaktionen auf STH Applikation nachweisbar ist (615, 616) Diese Tendenz ist bei früher pancreatektomierten, *mehrere Tage ohne Insulin belassenen Tieren nicht* mehr nachweisbar (617) Diese durch STH geforderte Ausschüttung von Insulin aus dem Pancreas und den in den extrapancreatischen Geweben eventuell vorhandenen Insulindepots ist nicht auf einen unmittelbar glandotropen, an den insulinabgebenden Zellen angreifenden Secretionsreiz zu beziehen, sondern darauf, daß STH ganz allgemein den *Insulinbedarf der extrapancreatischen Gewebe vergrößert* (604, 618, 619a) *Auf dem Wege* über eine Erhöhung des Insulinbedarfs bessert STH auch beim Menschen die Symptome des Hyperinsulinismus bei Inselzelladenomen (619b) Die Steigerung des Insulinbedarfs der Gewebe durch STH ist besonders dann auffällig, wenn kein Insulin zur Verfügung steht, etwa beim Pancreas oder metahypophysären Diabetes In diesem Fall bewirken schon geringe STH Dosen eine akute Verschlimmerung des Diabetes und eine Erhöhung des Insulinbedarfs auf das Vier bis Zehnfache Dieser STH bedingte Insulinhunger, der offenbar dem Zweck dient, vermehrt Insulin in den Ge-

resultiert der infolge sekundärer Erschöpfung des Inselapparates permanent werden kann („metagestationaler Diabetes") (476) wobei jedoch die Möglichkeit gegeben ist daß an diesem Permanentwerden auch die diabetogene Wirkung des Prolactins (S 272) beteiligt ist In der Amnionflüssigkeit diabetischer Gravider ist der Corticosteroidgehalt gegenüber dem bei normalen Schwangeren erhöht (477) Kinder diabetischer Mutter scheiden während der ersten Lebenswoche im Harn stark vermehrte Mengen von 11 Oxy und 11 Deoxycorticoiden sowie von 11 Ketosteroiden interrenaler Herkunft aus und sprechen verstärkt auf ACTH an (478) Das erhöhte Körpergewicht die an die Cushingsche Krankheit erinnernde Gesichtsform, die Ödemneigung und Hypokaliämie weisen auf eine NNR Überfunktion bei diesen Kindern hin (478) Doch kommt es nicht zu einer dauernden diabetischen Stoffwechsellage da die sekundär durch Cortison bewirkte B Zellenhyperplasie (479) ihr auf die Dauer erfolgreich entgegenwirkt

Bleibt die NNR Überfunktion lange Zeit wirksam oder wird Cortison über lange Zeit hinweg verabfolgt so kann der zunächst sich entwickelnde Steroiddiabetes infolge Überlastung und Schädigung des B Zellsystems in einen permanenten „metacorticoiden" Diabetes übergehen der auch nach Wegfall der auslösenden Steroidwirkung bestehen bleibt (326 480) Die Differenzierung beider Diabetesformen bereitet in praxi allerdings Schwierigkeiten

Die diabetogene Wirkung der Glykosteroide (und des ihre Produktion stimulierenden ACTH) beruht im wesentlichen auf einer *Steigerung der Gluconeogenie* (*Zuckerneubildung*) aus Material von Nichtkohlenhydratcharakter (431 481) (S 234) Der Mechanismus vermehrter Gluconeogenie unter Einwirkung der NNR Hormone konnte durch Isotopenversuche in seine Komponenten aufgegliedert und analysiert werden (Tab 50) Das im Verlauf der Zuckerneubildung zunächst entstehende Primärprodukt ist offenbar Glucose 6 phosphat (S 236) nach Cortisongaben ist der Gehalt von Leber und Muskulatur an Glucosephosphorsäureestern erhöht (482) Dieses Primärprodukt unterliegt sogleich einer weiteren Umsetzung in zwei Richtungen Es wird einmal in einem gegenüber der Norm verstärkten Ausmaß in *freie Glucose* verwandelt da unter dem Einfluß der Glykosteroide (besonders von Cortison und Hydrocortison) das diese Umwandlung katalysierende Ferment Glucose 6 phosphatase in der Leber eine bis auf das Dreifache erhöhte Aktivität aufweist (483 190 251) dasselbe ist beim Alloxandiabetes der Fall der mit einer Steigerung der NNR Incretion einhergeht (251) Auf diese Weise kommt die Hyperglykämie beim interrenal bedingten Diabetes zustande Der gesamte übrige Anteil des neugebildeten [illegible]

[illegible] werden kann (431 485 486 487) Auf diese Weise erklären sich die hohen Konzen[illegible]

[illegible] bei Alloxandiabetes nach Adrenalektomie (125) Auf [illegible]

[illegible]neubildung von Glucose im Sinne erhöhter vis a tergo beteiligt sondern auch eine Hemmung des Glykogenabbaus (487 490) die vielleicht über eine Beeinflussung des Enzyms Glucomutase zustande kommt (491) und eine Hemmung der Kohlenhydrat

der A Zellen in den Inseln (631) wird durch STH ruckgängig gemacht (632) Speicherungsversuche mit ¹³¹J markiertem STH ergaben, daß STH im Inselsystem normaler und alloxandiabetischer Tiere, wahrscheinlich in den A Zellen, gespeichert wird (633a) andererseits scheint STH nach Schädigung oder Zerstörung der A Zellen seine diabetogene Wirkung zu verlieren (633b, 391) Offenbar wirkt STH auch als echter Stimulus der Glucagonproduktion (alphacytotroper Faktor', FERNER) und somit als ein Wirkstoff, der die Gesamtincretion der Inseln auf ein hoheres Niveau hebt Die dabei zunächst gewahrte Koordination und Aquivalenz der A und B Zellaktivität kann aber bei protrahierter STH Überproduktion infolge der besonders schnell eintretenden Überlastung der B Zellen zu einer isolierten Erschopfung der Insulinbildung fuhren, die zusammen mit der anhaltenden Ausschuttung des blutzuckersteigernden Glucagons einen manifesten Diabetes hervorrufen kann

Pluriglanduläre Korrelationen des Hypophysenvorderlappens

Der diabetogene Effekt des STH ist *nicht völlig unabhangig von anderen HVL-Hormonen* Dies zeigt schon die bedingende oder auslosende Wirkung (permissive action) unterschwelliger ACTH Dosen (S 267) gegenuber STH, dazu kommt daß die durch STH bewirkte primäre Insulinausschuttung aus dem Pancreas bei hypophysektomierten Tieren erheblich geringer als beim Normaltier ist (605) und STH wahrscheinlich nur in Gegenwart eines anderen (von ACTH verschiedenen) HVL Hormons den Plasmainsulinspiegel erhoht (606) Auch die Produktion des insulininaktivierenden Lipoproteids unter STH hängt von der Gegenwart kleiner ACTH oder Cortisonmengen ab (624) Daraus geht hervor, daß die HVL Hormone sich gegenseitig in ihrer Kohlenhydratstoffwechselwirkung aktivieren oder ergänzen Das gilt vor allem fur das Hormonpaar STH ACTH (561) dessen zweiter Partner ja die gesamte Skala der glykoneogenetischen NNR Effekte in den diabetogenen Wirkungskomplex einbringt Auch das *Prolactin*, dessen diabetogene Wirkung gesichert ist (330) scheint mit dem STH zusammen zu wirken, welches in der Lactationsperiode die Milchproduktion fordert (634) Prolactin wirkt dadurch auf den Kohlenhydratstoffwechsel, daß es primar die Wirkung des Insulins in der Peripherie ausschaltet (635a) Auf diese Weise kommt es zu kompensatorischer Aktivitätssteigerung der B Zellen mit anschließender Degranulation und Erschopfung des B Zellsystems (330) Der eigentliche Antiinsulineffekt des Prolactins ist unabhängig vom Pancreas, greift also nicht am Glucagon an und wird auch am hypophysen und nebennierenlosen Tier beobachtet (635 636 637) Der physiologische Sinn der „diabetogenen' Wirkung des Prolactins ist wohl darin zu erblicken daß dieses Hormon der durch die reichliche Zuckerbildung in der Milchdruse während der Lactation gesetzten Gefahr der Hypoglykämie und Glucoseverarmung des ubrigen Organismus entgegenwirkt (635a) Schließlich ist auch fur das *thyreotrope Hormon* (TSH) eine aktivierende Wirkung auf das STH sichergestellt (635b) Auch dieser Effekt konnte uber den Haushalt des fur den Kohlenhydratstoffwechsel unentbehrlichen Coenzyms A zustande kommen Obwohl nämlich STH bei der Ratte den Pantothensaure und Coenzym A Gehalt der Leber stark erhoht und Hypophysektomie ihn herabsetzt (569) kann die Coenzym A Abnahme der Leber beim hypophysenlosen Tier durch STH allein nicht wieder ruckgangig gemacht werden, sondern erst dann, wenn außerdem noch Thyroxin zugefuhrt wird Da Thyroxin beim hypophysektomierten Tier die Wirkung des thyreotropen Hormons ersetzt kann dieser Effekt so gedeutet werden, daß das TSH des HVL fur die Komplettierung der Wirkung des STH auf den Coenzym A Haushalt erforderlich ist Doch greift auch Prolactin synergistisch in den Prozeß der Erhohung der Coenzym A Bestände durch

phat bedarf, ist der Schluß gerechtfertigt, daß bei erhohter NNR Incretion auch mehr Pyridoxalphosphat benotigt wird und damit die Gefahr eines Pyridoxin (Vitamin B_6) Mangels bei Überfunktion der NNR, also auch bei Diabetes, gegeben ist Dem entspricht, daß Pyridoxingaben die Glucosurie und die Stickstoffverluste bei Alloxandiabetes verringern (516) Daß ein Defizit an Pyridoxin beim Zucker kranken wirklich vorliegt, geht aus der fur Pyridoxinmangel typischen Veränderung des Tryptophanstoffwechsels bei Diabetes hervor Während im gesunden Organismus zugefuhrtes Tryptophan unter Mitwirkung von Pyridoxin in Nicotinsäure und N Methylnicotinsäureamid umgewandelt wird, geht diese Aminosaure bei unzureichender Vitamin B_6-Versorgung infolge einer Abbaustockung der 3 Oxyanthranilsäure in pathologische Seitenprodukte, unter anderem in Kynurensäure und Xanthurensäure, über Die gleiche Situation wird beim menschlichen und Alloxandiabetes angetrof fen Im Harn alloxandiabetischer Tiere erscheint nach Tryptophanbelastung erheb lich weniger N Methylnicotinsäureamid als unter normalen Verhältnissen (517), statt dessen treten 3 Oxykynurenin (518), Picolinsaure (519) und Xanthurensäure (518, 520), also fur Vitamin B_6 Mangel typische Zwischen und Nebenprodukte des Tryptophanumsatzes, im Harn auf Gegenuber der Norm ist die Xanthurensaureausscheidung im Harn auch beim Humandiabetes nach einer Testdosis von 10 g DL Tryp tophan stark vermehrt (33 mg/Tag gegenuber 10 mg/Tag in der Norm) (520), sie kann durch Vitamin B_6-Applikation wieder normalisiert werden Ebenso wie Vita min B_6 wirkt Insulin (durch Unterdruckung der Glykoneogenie) (519, 521, 526) Durch Adrenalektomie, also Ausschaltung der Vitamin B_6 verbrauchenden Glykoneogenie aus Eiweiß, wird die Ausscheidung von Kynurensäure im Harn vermin dert, durch Cortison dagegen verstärkt (522) Auf eine durch die intensivierte Glyko- [illegible]

den konnen Diese durch Pyridoxinmangel bedingten Stoffwechselphanomene sind also die Folgen einer durch die Glykosteroide der NNR bewirkten, den Pyridoxin bedarf erhohenden Zuckerneubildung aus Eiweiß oder Aminosäuren

Auch aus *Fett* wird unter dem Einfluß der NNR-Steroide Kohlenhydrat gebildet (523b), doch sind die Beziehungen dieser Hormone zum Fettstoffwechsel komplexer Natur und schwer deutbar Beim normalen Hungertier senkt Cortison den Ketonkorper spiegel im Blut (524, 525), indem es durch Bereitstellung von Kohlenhydrat einen antiketogenen Effekt ausübt Sind jedoch der Kohlenhydratabbau und die Bildung antiketogener Kohlenhydratmetaboliten gestort, wie dies beim Pancreas- und Phlorizindiabetes der Fall ist, so bewirken Cortison und ACTH eine Verstärkung der Ketonkorperbildung (433, 527, 530), während Adrenalektomie das Gegenteil zur Folge hat (529) [illegible]
445, 528) D [illegible]
genetischen [illegible]
Cortison und ACTH verhindern gleichzeitig die Fettbildung aus Kohlenhydraten und unterstutzen damit indirekt den Vorgang der Glykoneogenie (527), indem sie das neu gebildete Kohlenhydrat konservieren, andererseits scheinen 11-Dehydrocorticosteron und vielleicht noch andere bei Diabetes auftretende pathologische Steroide mit einer lipogenetischen Funktion ausgestattet zu sein, die noch näherer Kennzeichnung bedarf (531, 532) Die durch Cortison erzeugbare Fettleber ist nur das Resultat eines ver mehrten Fetttransportes zur Leber, dem Ort des glykoneogenetischen Umbau prozesses

Wesensgleichheit des idiohypophysären STH-Diabetes und des idiothyreoidalen Thyroxin-Diabetes (636) spricht auch die Erfahrung, daß die experimentelle Erzeugung beider Diabetesformen nur beim partiell pancreatektomierten Hund, dagegen nicht oder nur unter Ausnahmebedingungen bei der Ratte gelingt und daß der Thyroxin-Diabetes wie der STH-Diabetes mit einer zunächst reparablen Überfunktion des Inselapparates (Degranulation der B-Zellen) verknüpft ist (636), während protrahierte Thyroxinzufuhr einen metathyreoidalen Diabetes mit irreversibler Inselatrophie und B-Zelldegeneration hervorruft, der dem metahypophysären STH-Diabetes (S. 271) völlig analog ist. Allerdings ist der thyreogene vom reinen STH-Diabetes durch das Mitwirken anderer ätiologischer Komponenten unterschieden, so muß eine Beteiligung der NNR angenommen werden, da Thyroxin die ACTH-Produktion steigert (637) und den Glykosteroid- (Cortison plus Hydrocortison-) Spiegel des Blutes erhöht (638). Zusätzlich ist ein direkter Angriffspunkt des Thyroxins am Inselapparat wahrscheinlich, da die durch Thyroxin verstärkte Kohlenhydratoxydation einen erhöhten Insulinverbrauch und gesteigerte, unter Umständen zur Erschöpfung führende Beanspruchung des Inselapparates mit sich bringt (639).

Die ungewöhnliche Komplexität der über den HVL verlaufenden Mechanismen der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zeigt, daß in der Pathogenese des menschlichen Diabetes die Beteiligung hypophysärer Korrelationsstörungen, die offenbar sehr verschiedenartiger Natur sein können, von einer tiefergreifenden Bedeutung ist, als im allgemeinen angenommen wird, ja wahrscheinlich eine zentrale Rolle spielt. Wie tiefgreifend und entscheidend die diabetogene Qualität des HVL-Hormonkomplexes am Zustandekommen des Diabetessyndroms beteiligt ist, zeigt nicht nur der klassische Versuch von HOUSSAY, durch den die Heilwirkung der Hypophysektomie beim Pancreasdiabetes von Hund und Katze aufgezeigt wurde, sondern auch eine Reihe entsprechender Beobachtungen am Menschen, aus denen hervorgeht, daß spontane Hypophysennekrose oder Hypophysektomie den menschlichen Spontandiabetes zu beseitigen (660—664), ja sogar in sein Gegenteil, in einen unter Umständen tödlich endigenden Status schwerer dauernder Hypoglykämie zu verwandeln imstande sind.

Der Ausgangspunkt der vorangehenden Analyse der Biochemie des Diabetes war die Feststellung, daß der der diabetischen Stoffwechselstörung zugrunde liegende Fundamentaldefekt, die Blockierung der Zuckeroxydation, die Energieversorgung des Organismus und damit seine Existenzgrundlage bedroht. Am Ende dieser Betrachtung ergab sich, daß der Bestand des lebenden Organismus im Diabetes noch aus einem zweiten Defekt heraus gefährdet ist, nämlich durch eine Reduktion seines Bestandes an Eiweiß, dem eigentlichen Baumaterial jeder lebenden Zelle. Unter dem Einfluß von ACTH und NNR-Hormonen wird dem Körper durch Gluconeogenese wertvolles Eiweiß entzogen mit dem Ziel, das Zuckerangebot zu verbessern, während umgekehrt der energieerfordernde Wachstumsimpuls des STH den Organismus durch Überbeanspruchung der die Energielieferung bewirkenden Katalysatoren (des Insulins) in die diabetische Situation hineintreibt, die den weiteren Eiweißansatz verhindert oder ins Gegenteil verkehrt. So ergibt sich also die Erkenntnis, daß die biochemische Entgleisung, die die Zuckerkrankheit kennzeichnet, letzte energetische und stoffliche Voraussetzungen des Lebens in Frage stellt und damit den Diabetes zu einem Problem von allgemeinster biologischer Bedeutung macht.

tion durch Cortison. Die Stimulierung der Insulinproduktion kann in einer paradoxen Einsparung von Insulin durch Cortisonbehandlung beim Diabetiker zum Ausdruck kommen (639a), jedoch bei immer wiederkehrender Einwirkung von Cortison zu einer Erschöpfung des B-Zellsystems führen, die dem „metacorticoiden" Diabetes (S. 253) den Boden bereitet.

Somatotropes Hormon (Wachstumshormon, Somatotropin, STH)

Die Häufigkeit der Kombination von Diabetes und Acromegalie, also einer durch Überproduktion des somatotropen Hormons des HVL (im folgenden als STH bezeichnet) bedingten Erkrankung, ist bereits seit PIERRE MARIE (1887) bekannt, der ebenso wie spätere Beobachter (ATKINSON, COGGESHALL und ROOT) bei etwa einem Drittel aller Acromegaliepatienten einen Diabetes feststellte. Die daraus gezogene Folgerung, daß das STH diabetogene Eigenschaften habe, stand im Einklang mit dem Nachweis der Heilbarkeit des Pancreasdiabetes durch Hypophysektomie (also Ausschaltung des STH), dem sogenannten Houssay-Effekt (553b), und konnte durch die Beobachtung, daß das reine, 1945 erstmalig isolierte (554) STH beim Hund einen Diabetes erzeugt, auf eine sichere experimentelle Basis gestellt werden (322, 323, 555). Damit war gleichzeitig erwiesen, daß der HVL mindestens auf zwei Wegen intensivierend in das diabetische Stoffwechselgeschehen eingreift: durch das ausschließlich über die NNR wirkende ACTH und durch das auch nach Adrenalektomie wirksame STH. Während jedoch das ACTH vor allem bei Ratte, Kaninchen und Meerschweinchen diabetogen wirkt, ist der gleichsinnige Effekt des (aus Rinderhypophysen gewonnenen) STH praktisch nur bei ausgewachsenen Hunden und Katzen voll ausgeprägt, fehlt dagegen beim Rhesusaffen vollständig und ist bei den Nagern nur auf der Basis einer schon eingeschränkten B-Zellfunktion (also nach partieller Pancreatektomie oder subdiabetogenen Alloxangaben) nachweisbar (556, 557, 563). Beim Menschen liegt eine analoge Situation vor, insofern als nur ACTH durch Stimulierung der NNR eine diabetische Stoffwechsellage hervorrufen kann (S. 261), während ein diabetogener Effekt des handelsüblichen STH beim Normalen praktisch nur erkennbar ist, wenn schon eine zu Diabetes disponierende Schädigung des Inselapparates oder eine erhöhte ACTH-Aktivität vorliegt. Bei menschlicher Acromegalie kommt es nur dann zur Entwicklung eines Diabetes, wenn die ACTH-Incretion nicht ausgeschaltet ist (558), und die glucosurieerzeugende Wirkung von STH-Gaben manifestiert sich praktisch beim Menschen nur auf dem Boden einer schon bestehenden prädiabetischen Grundsituation (vermehrter ACTH-Incretion) (559). Auch bei der Ratte sensibilisiert ACTH (oder der Komplex der unter seinem Einfluß produzierten Glykosteroide) den Organismus gegenüber

STH und ACTH bei Hund und Katze steht also eine gegenseitige Wirkungsverstärkung bei der Ratte (und beim Menschen) gegenüber, und es scheint, daß die Art der Wechselbeziehung beider Hormone wesentlich von der Ansprechbarkeit des Inselapparates und speziell der Reaktion der B-Zellen auf Überbeanspruchung abhängt (561). So hängt wahrscheinlich die Resistenz der Nager gegenüber STH mit ihrer permanenten, auch durch starke Incretionsreize kaum erschöpfbaren Insulinproduktion zusammen, während bei Hund und Katze die Incretion der B-Zellen bei Dauerreizen schnell zum Erliegen kommt (565, 566). Die Verschiedenheit der STH-Wirkungen bei den einzelnen Tierarten ist auch dadurch mitbedingt, daß das STH keine einheitliche Substanz, sondern ein in seiner Struktur artabhängiges und art-

und Johnson L H Amer J Physiol 182 (1955) 17 — 58 Park C R J Clin Invest 32 (1953) 593 — 59 Levine R und Goldstein M S Recent Progr Hormone Res 11 (1955) 343 — 60 Keston A S Science 120 (1954) 355 — 61a Drury D R und Wick A N [illegible] L Strisower E H und Chaikoff I L Ame[illegible] [illegible]ng E Wortis H J Fein H D und Esturon[illegible] — 63 Klein D J Biol Chem 14[illegible] (1942) 35[illegible] Kreisler O Amer J Physiol 1[illegible] (1949) 9[illegible] [illegible] Chaikoff I L und Felts J M J Biol Chem 19[illegible] (1951) 549 — 66 Levene P A Chem Rev 5 (1928) 1 — 67 Ashmore J Renold A E Nesbett F B und H[illegible]
[illegible]
J Biol Chem 216 (1955) 795 — 71 Stetten D und Klein B V J Biol Chem 159 (1945) 593 162 (1946) 377 — 72 Vendeg V Zschr klin Med 138 (1940) 599 — 73 Chernick S S Chaikoff I L Masoro E J und Isaeff E J Biol Chem 186 (1950) 527 — 74 Soodak M und Lipmann F J Biol Chem 175 (1948) 999 — 75 Stern J R Coon M J und Campillo A del Nature 171 (1953) 28 — 76a Embden G Salomon H und Schmidt F Beitr chem Physiol (Hofmeister) 8 (1906) 129 — 76b Harpuder K und Erbsen H Zschr exper Med 46 (1925) 768 — 77 Beatty C H und West E S J Biol Chem 190 (1951) 603 — 78 Hotta S und Chaikoff I L J Biol Chem 198 (1952) 895 — 79 Brady R O und Gurin S J Biol Chem 18[illegible] (1950) 589 — 80 Zabin I und Bloch K J Biol Chem 185 (1950) 131 192 (1951) 261 267 — 81 Curran G L J Biol Chem 191 (1951) 775 — 82 Brady R O und Gurin S J Biol Chem 189 (1951) 371 — 83 Rudney H J Amer Chem Soc 76 (1954) 2595 77 (1955) 1698 — 84 Bloch K Clark L C und Harary I J Biol Chem 211 (1954) 687 — 85 Rabinowitz J L J Amer Chem Soc 77 (1955) 1295 — 86 Ruzicka L Experientia 9 (1953) 357 — 87a Schwenk E Alexander G Fish C A und Stoudt T H Fed Proc 14 (1955) 752 — 87b Clayton R B und Bloch K J Biol Chem 218 (1956) 305 319 — 88 Rabinowitz J L Dituri F Cobey F und Gurin S Fed Proc 14 (1955) 760 — 89 Frohman C E Orten J M und Smith A H J Biol Chem 193 (1951) 803 — 90 Neuss F Arch exper Path Pharmak 160 (1931) 551 — 91 Irving J T J Physiol 75 (1932) 4 P — 92 Otto H Schweiz med Wschr 82 (1952) 1293 — 93 Hawary M I S I L Biochem J 61 (1955) 348 — 94a Engel F L Hewson K und Cole B T Amer J Physiol 179 (1954) 325 — 94b Cole B T Engel F L und Fredericks J Endocrinology 56 (1955) 675 — 95 Beatty C H und West E S J Biol Chem 21[illegible]
C A J Biol Chem 133 (1940) 453 — 97 [illegible]
42 (1955) 351 — 98 Barron E S G und [illegible]
99 Patterson J W Lazarow A Lemm F [illegible]
— 100 Mosinger M Fiorentini H und [illegible]
1453 — 101 Patterson J W J Biol Ch[illegible]
102 Bastiani G de Sperti L und Zat[illegible]
103 Lazarow A Physiol Rev 29 (1949) [illegible]
R G Science 120 (1954) 109 — 105 Schiller S und Dorfman A Biochim biophysica acta 16 (1955) 304 — 106a Leloir L F und Cardini C E Biochim biophysica acta 12 (1953) 15 — 106b Lowther D A und Rogers H J Nature 175 (1955) 435 — 107 Saltzman A Caraway W T und Beck I A Metabolism 3 (1954) 11 — 108 Vest M und Wiss O Helv physiol pharmacol acta 7 (1949) 58 — 109 Ivy J H Svec M und Freeman S Amer J Physiol 167 (1951) 182 — 110 Luetscher J A J Clin Invest 21 (1942) 275 — 111 Bancroft R W Geiger E und Hagerty E R Endocrinology 49 (1951) 149 — 112 Krahl M E J Biol Chem 200 (1953) 99 — 113 Renold A E Teng C T Nesbett F B und Hastings A B J Biol Chem 204 (1953) 533 — 114 Wick A N Drury D R und Morita T N Proc Soc Exper Biol Med 89 (1955) 579 — 115a Fantl P Rome M N und Nelson J F Austral J Exper Biol 20 (1942) 121 — 115b Fantl P und Rome M N Austral J Exper Biol 23 (1945) 20 — 116 Langdon R G und Weakley D R J Biol Chem 214 (1955) 167 — 117 Ashmore J Hastings A B und Nesbett F B Proc Nat Acad Sci USA 40 (1954) 673 — 118a Weber G und Cantero A Science 120 (1954) 851 — 118b Weber G Allard C Lamirande G de und Cantero A Biochim biophysica acta 16 (1955) 618 — 119 Renold A E Hastings A B und Nesbett F B J Biol Chem 209 (1954) 687 — 120 Soskin

abbaues (537) — weniger Kohlenhydrat als in der Norm oxydiert (579) und entsprechend mehr als Glykogen in der Skelettmuskulatur (580) und vor allem im Herzmuskel (581) gespeichert Diese „myoglykostatische", den Glykogenbestand beim Hungertier unverändert aufrechterhaltende, beim gefütterten Tier erhöhende Wirkung des STH ist von einer Stimulierung der NNR-Funktion unabhängig (582) und wird auch durch Insulin nicht beeinflußt (537, 583) STH und Insulin sind in Bezug auf ihre Tendenz zur Erhaltung des Organglykogens, jedoch nicht hinsichtlich ihres Einflusses auf die Kohlenhydratoxydation, Synergisten Über dies ist Cortison in unterschwelligen Mengen für die volle Ausprägung des myoglykostatischen Effektes erforderlich („permissive action" des Cortisons, INGLE) (584) Die myoglykostatische, den oxydativen Zuckerabbau auf Kosten der Fettverbrennung blockierende Wirkung des STH trägt zur vollen Ausprägung der weiter unten analysierten diabetogenen Wirkung des STH bei Ebenso wie der Kohlenhydratumsatz wird durch das „high fat metabolic pattern" der direkten STH Wirkung mit seiner Bevorzugung des Fettsäureabbaus auch der Eiweißstoffwechsel auf Spareinstellung einreguliert (568) Es kommt unter STH Einwirkung nicht nur zu einer Einschränkung des Eiweißabbaus, kenntlich an einer Hemmung der Proteolyse, der Harnstoff und Ammoniakproduktion (585, 586), einer Abnahme des Reststickstoffes sowie einer Drosselung der Stickstoffausscheidung im Harn bei Ratte (588) und Mensch (589), sondern sogar zu einer durch die vermehrte Energieproduktion aus Fett begünstigten Umkehr des Durchflusses durch die Enzymkette des Eiweißstoffwechsels in Richtung Synthese also vermehrtem Eiweißansatz (587, 590) Die unmittelbare Abhängigkeit des verstärkten Eiweißansatzes von der Steigerung des Fettabbaus geht daraus hervor, daß bei Erschöpfung der Fettdepots STH kein Wachstum mehr auszulösen vermag (572) Eine mächtige, durch Isotopenversuche gesicherte (591 585), vom Insulin und von der Anwesenheit der B Zellen teilweise unabhängige (592, 593 595) Förderung des Aufbaus von Proteinen aus Aminosäuren, vor allem in der Leber (594), kennzeichnet den „protein anabolic effect" des STH, der weiterhin in massiver Vermehrung der Muskelproteine (596) und in echtem Wachstum (589, 598) zum Ausdruck kommt Die Konzentration sämtlicher Plasmaproteine, bezogen auf das Körpergewicht, nimmt unter STH-Einwirkung ebenso wie das Leber und Nierengewicht signifikant zu (565) Von dieser wachstums und eiweißansatzfördernden Wirkung des STH ergeben sich Beziehungen zum Diabetes, die noch nicht völlig klar sind, aber vielleicht darauf beruhen, daß unter STH-Einfluß synthetisiertes, überschüssiges, nicht verwendbares Eiweiß in Glucose verwandelt wird (YOUNG (597)) Dem Ausbruch eines juvenilen Diabetes geht meist eine Wachstumsbeschleunigung voraus, welche wieder verschwindet, sobald der Diabetes manifest wird (599) Der Riesenwuchs der Kinder diabetischer Mutter ist offenbar durch Überproduktion von STH bedingt, und auch bei graviden Ratten und Hunden ruft STH Applikation ein überdurchschnittliches Embryonalwachstum (foetalen Gigantismus) hervor (600, 601) Der STH-Spiegel des Plasmas gravider Ratten liegt dreimal höher als der nichtgravider Tiere und ist auch nach Hypophysektomie gegenüber der Norm stark erhöht, was dafür spricht, daß STH z T in der Placenta oder der foetalen Hypophyse gebildet wird (602)

Alle diese primären STH-Wirkungen führen als solche nicht unmittelbar zu der Entwicklung eines Diabetes, wohl aber zu einer Anhäufung von Kohlenhydrat und Eiweiß also von Stoffen, deren Umsetzung unter dem Einfluß eines Insulinmangels oder von Glucagon Anlaß zur Ausbildung einer diabetischen Situation geben kann Derartige Bedingungen können durch die vielfältigen Einflüsse, die das STH

Soc Biol 93 (1925) 596 — 184 Cori C F J Pharmacol Exper Therap 25 (1925) 1 —

189 Hastings A B Renold A F und Teng C T Recent Progr Horm Res 11 (1955) 381 — 190 Ashmore J Nesbett F B und Hastings A B J Clin Endocrin 15 (1955) 897 — 191 Drury D R Amer J Physiol 131 (1940) 536 — 192 Stetten D Boxer G E J Biol Chem 156 (1944) 271 — 193 Stetten D und Klein B V J Biol Chem 162 (1946) 377 — 194 Chernick S S und Chaikoff I L J Biol Chem 186 (1950) 535 — 195 Felts J M Chaikoff I L und Osborn M J J Biol Chem 191 (1951) 683 193 (1951) 557 — 196 Bloch K und Kramer W J Biol Chem 173 (1948) 811 — 197a Brady R O Lukens F D W und Gurin S J Biol Chem 193 (1951) 459 — 197b Medes G Thomas A und Weinhouse S J Biol Chem 197 (19.. 181 — 198 Frohman C E und Orten J M J Biol Chem 220 (1956) 315 — 199 Lyon I Masri M S und Chaikoff I L J Biol Chem 196 (1952) 25 — 200a Kerr S E und Krikorian V H J Biol Chem 81 (1929) 421 — 200b Farr L E und Alpert L K Amer J Physiol 128 (1940) 772 — 200c Frame E G und Russell J A Endocrinology 39 (1946) 420 — 201 Mayer Gross W und Walker J W Brit J Exper Path 30 (1949) 530 — 202 Harris M M und Harris R S Proc Soc Exper Biol Med 64 (1947) 471 — 203 Krahl M E Science 116 (1952) 524 — 204 Forker L L Chaikoff I L Entenman C und Tarver H J Biol Chem 188 (1951) 37 — 205 Sinex F M MacMullen J und Hastings A B J Biol Chem 198 (1952) 615 — 206 Lotspeich W D J Biol Chem 179 (1949) 175 — 207a Salter J M Best C H Brit Med J 2 (1953) 353 Fed Proc 12 (1953) 122 — 207b Lawrence R T B Salter J M und Best C H Brit Med J 2 (1954) 437 — 208 Harrop G A und Benedict E M J Biol Chem 59 (1924) 683 — 209 Briggs A P Koechig I Doisy E A und Weber C I J Biol Chem 59 (1924) 721 — 210 Kamminga C E Willebrands A F Groen J und Blickman J R Science 111 (1950) 30 — 211 Kerr S E J Biol Chem 78 (1928) 35 — 212 Fenn W O J Biol Chem 128 (1939) 297 — 213 Seibert R A Huggins R A und Saxton R Amer J Physiol 170 (1952) 461 — 214 Soskin S Levine R Amer J Physiol 120 (1937) 761 129 (1940) 782 Carbohydrate Metabolism Chicago 1952 — 215 Zilversmit D B Chaikoff I L Feller D D und Masoro F J J Biol Chem 176 (1948) 389 — 216 Gemmill C L und Hamman L jr Bull Johns Hopkins Hosp 68 (1941) 50 — 217 Stadie W C und Zapp J A jr J Biol Chem 170 (1947) 55 — 218 Stadie W C Haugaard N und Marsh J B J Biol Chem 188 (1951) 167 189 (1951) 53 — 219 Bodo R C CoTui F und Farber L Amer J Physiol 103 (1933) 18 — 220 Cori C F und Cori G T J Biol Chem 85 (1929) 275 — 221 Long C N H Lukens F D W und Fry E G J Biol Chem 105 (1934) LII — 222 Milstein S W und Halsberger F X J Clin Endocrin 15 (1955) 861 — 223 Searle G L und Chaikoff I L Amer J Physiol 170 (1952) 456 — 224a Mirsky I A Heiman J D und Shadesh S Amer J Physiol 120 (1937) 681 — 224b Mirsky I A Heiman J D und Broh Kahn R H Amer J Physiol 118 (1937) 290 — 225 Flock E V Block M A Mann F C Grindlay J H und Bollman J L J Biol Chem 198 (1952) 427 — 226 Ingle D J und Nezamis J E Amer J Phys 152 (1948) 598 — 227 Levine R Texidor T A Abrams A L und Soskin S Fed Proc 4 (1945) 45 — 228 Sacks J Amer J Physiol 142 (1944) 145 — 229 Smith R H Biochem J 44 (1949) XLII — 230 Levine R Goldstein M S Huddlestun B und Klein S P Amer J Physiol 163 (1950) 70 — 231 Wick A N und Drury D R Amer J Physiol
... und Levine
... Foley
... 593 —
... Ross
... 194
... Young
... F
Kerrigan M und Jedeikin L Arch Biochem and Biophys 23 (1949) 505 — 238b Bhattacharya G Science 123 (1956) 505 — 238c Vester J W J Clin Invest 35

weben zu konzentrieren und so durch Vermittlung der eiweißansatzfördernden Potenz des Insulins (207a) Zellvermehrung und Wachstum zu fördern, kann bei nicht aus reichender Insulinproduktion ein Mißverhältnis von Angebot und Nachfrage an Insulin und damit eine diabetische Situation schaffen, um so mehr als infolge der „myoglykostatischen Funktion" des STH (S 269) ohnehin unter STH die Kohlen hydratverwertung in der Peripherie eingeschränkt ist Diese Tendenz zur Ausbildung einer diabetischen Stoffwechsellage bei Einwirkung von STH kann solange latent bleiben, als die Insulinproduktion der B Zellen des Pancreas dem erhöhten Insulin bedarf der Peripherie nachzukommen vermag Dies ist jedoch bei chronischer STH Verabfolgung oder STH Überdosierung nicht der Fall Der Sog mangelnder Sätti gung der Organe mit Insulin stellt dann das Inselsystem des Pancreas vor so hohe funktionelle Anforderungen, daß sich sehr bald an das Stadium der Insulinüberpro duktion (Hypoglykämie) ein zweites der Erschöpfung des B Zellsystems, also ein echtes Diabetessyndrom mit Hyperglykämie Insulinresistenz, Ketonämie und Glucosurie, anschließt (316, 318, 620) Dieses reversible Syndrom des sogenannten idiohypophysären Diabetes welches durch Degranulation der B Zellen und Abnahme des aus dem Pancreas extrahierbaren Insulins gekennzeichnet ist (565) kann schon durch wenige Injektionen großerer Dosen von reinem STH hervorgerufen werden (322b, 323) Es entwickelt sich auch bei Behandlung von hypophysen und pancreas losen (sogenannten Houssay)Tieren mit STH Gaben (555) Im Gegensatz zu diesem idiohypophysären STH Diabetes, der durch das Zusammenwirken eines Insulinman gels und spezifischer STH Effekte (Myoglykostase, „high fat metabolic pattern") aus gelöst wird und sich nach Weglassung der STH Gaben spontan zurückbildet, steht der metahypophysäre Diabetes der — als reiner Insulinmangeldiabetes — durch länger fortgesetzte STH Behandlung erzeugt werden kann und auch nach Absetzung der STH Injektionen bestehen bleibt (322a 323), er ist mit Inselatrophie und Ver lust der Insulinproduktion im Inselapparat verknüpft (S 253) Gleichzeitig ver schwindet jede Insulinaktivität aus dem Plasma Dies beruht darauf, daß beim Mani festwerden der diabetogenen Wirkung des STH ein insulinbindendes Protein (621, 624) im Plasma auftritt, nach Zerstörung dieses Proteins durch wiederholtes Frieren und Auftauen des Plasmas kann die Insulinaktivität regeneriert werden (606) Mit der Bildung eines eiweißartigen Insulinhemmstoffes unter STH Wirkung hängt wohl auch die langsame Ausbildung des Anti Insulineffektes des STH (622) sowie die den idiohormonalen STH Diabetes kennzeichnende Insulinresistenz zusammen der eine extreme, auf STH ansprechende Insulinempfindlichkeit der hypophysenlosen Ratte entspricht (623) Dieser Hemmstoff ist auch bei alloxandiabetischen, hypo physenlosen, cortisonbehandelten Ratten nach STH Injektion nachweisbar (624), er konnte als ein Lipoproteid der β_1 Globulingruppe identifiziert werden (539)

Es hat den Anschein, als ob bei der Entstehung des idiohypophysären STH Diabe tes auch noch ein zweiter sekundärer Faktor, nämlich eine *Beeinflussung der Gluca goninkretion*, eine Rolle spielt Mehrere Beobachtungen (552, 625—628) weisen dar auf hin daß reines STH eine direkte Anregung der Glucagonproduktion in den A Zel len des Inselsystems bewirkt und die Größe, die Mitoserate und die secretorische Aktivität dieser Zellen vermehrt Die nach intravenösen STH Injektionen auftre tende Hyperglykämie und Leberglykogenolyse sind wahrscheinlich Folgen einer Glucagonausschüttung (629) Nach STH Injektion tritt Glucagon in vermehrter Menge im Pancreasvenenblut von Ratten und Katzen auf (627), und die Relation der A zu den B Zellen des Inselapparates wird durch STH durch relative und absolute A Zellvermehrung erhöht (630) Die durch Hypophysektomie bewirkte Involution

Exper Path Pharmak 216 (1952) 440 — 29. Okamoto K Tohoku J Exper Med 61
Su
U
F
TH
R
V
Weinstein H R und Smith J A Amer J Physiol 157 (1949) 197 — 298 Brown E M Dohan F C Freedman I R Moor P de und Lukens F D W Endocrinology 50 (1952) 644 — 299 Friedman N B und Marble A Endocrinology 29 (1941) 5 — 300 Anderson L und Long J A Recent Prog Horm Res 2 (1948) 209 — 301 Grodsky G und Tarver
mann M Verh Dtsch Ges in
hella P Austr J exper Biol
419 — 305 Foglia V G Comp
R E und Ridout J H J Ph
T Anat Rec 82 (1942) 281 — 308 Mirsky I A Nelson N Elgart S und Grayman I Science 95 (1942) 583 — 309 Pernhoff G T und Tyler F H Metabolism 3 (1954) 110 — 310 Nothmann M Verh Dtsch Ges inn Med 43 (1931) 401 — 311 Dohan F C und Lukens F D W Endocrinology 42 (1948) 244 — 312 Link R P Amer J Vet Res 14 (1953) 150 — 313 Peterson C A Proc Soc Exper Biol Med 70 (1949) 352 — 314a Woerner C A Anat Rec 71 (1938) 33 — 314b Gomori G Friedman N B und Caldwell D W Proc Soc
R W Findley J W und Frazier L
316 Haist R E Campbell W und Be
317 Young F G Lancet 2 (1937) 372 —
cet 1 (1938) 1098 — 318b Marks H P
319 Campbell J und Best C H Lance
E Amer J Path 17 (1941) 787 — 321
ogy 30 (1942) 175 — 322a Campbell J
ogy 46 (1950) 588 — 322b Campbell J Davidson I W F Snair W D und Lei H P Endocrinology 46 (1950) 273 — 323 Cotes P M Reid L und Young F G Nature 164 (1949)
39 (1946) 32 — 325
H M Amer J Phy
deza A F Compt
R H Proc Soc Ex
B A Rev Soc Arg
Takase S Bull N
Weinstein H R
313 — 331 Sprague R G Priestley J T und Dockerty M B J Clin Endocr 3 (1943) 28 — 332 Duncan L E Semans J H und Howard J E Ann Int Med 20 (1944) 815 — 333 John H J Metabolism 1 (1952) 400 — 334 Somogyi M J Biol Chem 179 (1949) 217 193 (1951) 859 — 335 MacGrath W B jr und Snedecor J G Diabetes 2 (1953) 443 — 336 Foa P P Santamaria L Berger S Smith J A und Weinstein H R Proc Soc Exper Biol Med 80 (1952) 635 — 337 Burger M und Klotzbucher E Zschr Inn Med 2 (1947) 43 — 338 Cannon W B McIver M A und Bliss S W Amer J Physiol 69 (1924) 46 — 339 Kugelmann B Klin Wschr 1931, 59 — 340 Salvo R J di Bloom W L Brust A A Ferguson R W und Ferris E B J Clin Invest 35 (1956) 568 — 341 Holzbauer M und Vogt M Brit J Pharm 9 (1954) 249 — 342 Dunér H Nature 171 (1953) 481 — 343 Euler U S v und Luft R Metabolism 1 (1952) 228 — 344 Elmadjian F Freeman H und Pinc
Drager G A Tsai S
B Acta neurovegetativa
13 — 347b Vogt M J
N H J Clin Endocrin 8 (1948) 587 — 349 Perlmutter M und Mufson M J Clin Endocrin 11 (1951) 277 — 350 Jacobs J S L Tempereau C F und West P M Science 116 (1952) 86 — 351 Lazarus S S Volk B W Jacobi M und Zymaris M Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950) 432 — 352 Steeples G L und Jensen H

STH ein indem es den Coenzym A Abbau durch Bildung eines stabilen Coenzym A Prolactin Komplexes hindert (638) Alle diese Momente tragen dazu bei daß der diabetogene Effekt des HVL eine pathophysiologische Einheit repräsentiert die durch getrennte Analyse der einzelnen Hormonwirkungen nicht in vollem Umfang erfaßt werden kann

Im Gegensatz zu diesen im HVL lokalisierten das Zuckerangebot steigernden und damit die diabetische Stoffwechselsituation aggravierenden Steuerungsmechanismen hormonaler Art stehen andere die von extrahypophysären Ausgangspunkten her auf die Funktion des HVL einwirken und seine diabetogene Gesamtwirkung modifizieren Schon exogenes Cortison kann in diesem Sinne wirksam werden indem die ACTH Produktion eingeschränkt und so eine paradoxe Einsparung von Insulin beim Diabetiker ermoglicht wird (639) Viel ausgesprochener ist aber die von den Keimdrusenhormonen ausgehende Hemmwirkung gegenuber dem HVL die sich in einem ausgesprochenen antidiabetischen Effekt von großem therapeutischem Wert äußert Die im Klimakterium haufig eintretende wesentlich durch Enthemmung der HVL Incretion bedingte Verschlimmerung eines schon bestehenden Diabetes kann durch Oestrogenapplikation ruckgangig gemacht werden (640) Der gunstige Einfluß den die *Oestrogene* auf den Pancreasdiabetes bei Affe Hund und Ratte (641 642) und auf den Spontandiabetes des Menschen (643) ausuben ist zu einem wesentlichen Teil durch eine Drosselung der Produktion von STH im HVL bedingt (644) Auch der die Acromegalie begleitende Diabetes des Menschen wird durch Oestrogene gebessert (645) Zu dieser Hemmwirkung der Oestrogene auf das STH tritt noch eine zweite die am ACTH und an der NNR angreift (646 647) Kastration verstarkt die Aktivitat der NNR (648) So konnen die Oestrogene durch Drosselung der Glykosteroidproduktion in der NNR einen zusätzlichen antidiabetischen Effekt entfalten Zu diesem von der Anwesenheit des Pancreas unabhangigen Wirkungsmodus der Oestrogene tritt allerdings noch ein direkter Angriffspunkt an den B Zellen des Inselapparates deren Wachstum und funktionelle Aktivität (gemessen am Insulingehalt) durch naturliche und synthetische Oestrogene angeregt wird (649 650) Diese Beziehung zwischen Oestrogenen und Inselapparat ist offenbar reziprok da der menschliche Spontandiabetes und der Alloxandiabetes zu Storungen der Ovarialfunktion fuhren die durch Insulin behebbar sind (650 651) Die von INGLE (652) bei der kohlenhydratulerfütterten Ratte beobachtete von HVL und NNR unabhängige diabetogene Wirkung synthetischer Oestrogene ist allerdings noch vollig rätselhaft

Auf dem Wege uber einen ganz analogen Mechanismus wird die HVL Incretion durch die *Schilddrusenhormone* beeinflußt die jedoch im Korrelationsgefuge des Kohlenhydratstoffwechsels eine den Oestrogenen entgegengesetzte Rolle spielen und zu den diabetogenen Wirkstoffen gehoren Die Tatsache daß beim menschlichen Diabetes die Schilddruse im Durchschnitt um etwa die Hälfte vergroßert ist (254) und das haufige Zusammentreffen von Thyreotoxikosen und Diabetes weisen darauf hin daß offenbar dem unter Thyroxin gesteigerten Kohlenhydratumsatz eine diabetogene Tendenz innewohnt die sich unter geeigneten Bedingungen als Schilddrusendiabetes manifestieren kann Auch im Falle der Schilddrusenhormone ist wie bei den Oestrogenen anzunehmen daß zum mindesten ein wesentlicher Teil des hormonalen Effektes durch die Hypophyse vermittelt wird Da die wachstums und entwicklungsfordernde Wirkung des Thyroxins auf dem Wege uber eine Anregung der STH Incretion zustande kommt (653—655) ist auch der diabetogene Effekt der Schilddrusenhormone zweifellos ganz oder teilweise auf das Konto der unter Thyroxin verstärkten STH Wirkung zu setzen Fur die aus dieser Feststellung zu folgernde

64 — 407 Alivisatos, J G J Amer Med Ass 159 (1955), 1098 — 408 Sutherland E W, und Cori, C F [illegible]
ren, P [illegible]
161 — 4 [illegible]
412 Ber [illegible]
20 (1956) [illegible]
— 414 C [illegible]

Chem 84 (1929) 683, 699 — 424 Somogyi, M · J Biol Chem 186 (1950), 513 — 425 Cori, C F und Cori, G T J Biol Chem 79 (1928), 309 — 426 Viale, G . Klin Wschr [illegible]

439 — 430 Simpson, S L J Clin Endocrin 9 (1949), 403 — 431 Long, C N H, Katzin B und Fry, E G Endocrinology 26 (1940), 309 — 432 Lukens, F D W, und Dohan F C Endocrinology 22 (1938), 51 — 433 Ingle, D J, und Thorn, G W Amer J Physiol 132 (1941), 670 — 434 Janes, R G, und Friedgood, C E Endocrinology 36 (1945) 62 — 435 Lewis R A, Kuhlman, D, Delbue, C, Koepf, G F, und Thorn, G W Endocrinology 27 (1940), 971 — 436a Perera, G A, Pines, K L, Hamilton, H B und Vislocky, K Amer J Med 7 (1949), 56 — 436b Hechter, O, Zaffaroni A Jacobsen R P, Levy H Jeanloz, R W, Schenker, V, und Pincus, G Recent Progr Horm Res 6 (1951), 215 — 437 Ingle, D J, Beary, D F, und Purmalis, A Endocrinology 53 (1953) 221 — 438a Ingle, D J Endocrinology 29 (1941), 649 Diabetes 1 (1952) 345 — 438b *Ingle D J, Sheppard R, Evans, J S, und Kuizenga M H Endocrinology* 37 (1945) 341 — 439 Abelove, W A, und Paschkis, K E Endocrinology 55 (1954) 637 — 440 [illegible]
440b [illegible]
man I [illegible]
M L [illegible]
R C [illegible]
N un [illegible]
ley [illegible]
Diabet [illegible]
ton H [illegible]
M H [illegible]
Amer J Physiol 162 (1950), 1 — 446b Bookman, J J, Drachman, S R, Schaefer L E und Adlersberg, D Diabetes 2 (1952), 110 — 447 Bennett, L L, und Koneff A A Anat Rec 96 (1946) 1 — 448 Applegarth, A Endocrinology 44 (1949) 197 — 449 Eränko O Acta endocrin 6 (1951), 97 — 450 Kalant, N Amer J Physiol 182 (1955), 503 — 451 Nichols, J, und Sheehan, H L Endocrinology 51 (1952), 362 — 452 McArthur, I W, Harting, D, Smart, G A, und Talbot N R J Clin Invest 29 (1949), 832 — 453 Segaloff, A, und Many, A S Endocrinology 49 (1951) 330 — 454 Stowers, J M Clin Sci 10 (1951), 487 — 455 Escamilla, R F Ann int Med 30 (1949), 240 — 456a McArthur, I W, Sprague, R G, und Mason H L J Clin Endocrinol 10 (1950), 307 — 456b McArthur I W e s J Clin Invest 31 (1952), 592 — 456c McArthur, I W e s J Clin Invest 33 (1954), 420, 437 — 457 Becker B [illegible] Diabetes [illegible]

462a Lukens F D W, und Dohan, F C Arch Path 41 (1946), 19 — 462b Becker B

Literaturverzeichnis

1 FELLER D D CHAIKOFF I L STRISOWER E H und SEARLE G L J Biol Chem 188 (1951) 865 — 2 CRUICKSHANK E W H und SHRIVASTAVA D L Amer J Physiol 92 (1930) 144 — 3a SOSKIN S und LEVINE R Amer J Physiol 120 (1937) 761 — 3b GREELEY P O MARTIN H E und HALLMAN L F J Clin Endocrin 2 (1942) 590 — 4 LONG C N H und LUKENS F D W J Exper Med 63 (1936) 465 — 5 LUNDBAEK K Yale J Biol Med 23 (1950) 533 — 6 MASORO E J CHAIKOFF I L CHERNICK S S [illegible]

[illegible]

Rev 29 (1954) 330 — 18 MILLER I L BURKE W T und HAFT D E Fed Proc 14 (1955) 707 — 19a RALL T W und LEHNINGER A L J Biol Chem 194 (1952) 119 — 19b ROMANO A H und NICKERSON W J J Biol Chem 208 (1954) 409 — 20a CONN J W Lo [illegible] — 20b HOUSSAY B A Amer J [illegible] und MARTINEZ C Compt rend Soc [illegible] [illegible] G zit nach 13 — 22 KAPL [illegible] (1945) 447 — 23a CUTOLO E und SILIPRANDI N Experientia 8 (1952) 24 — 23b GOURLEY D R H Scand J Clin Laborat Invest 4 (1952) 79 — 24 SACKS J Amer J Physiol 172 (1953) 93 — 25 KAPLAN N O und GREENBERG D M J Biol Chem 156 (1944) 525 543 553 Amer J Physiol 140 (1944) 598 — 26a BASSHAM J A und CALVIN M Photosynthesis In Currents in Biochemical Research New York 1955 — 26b BACKER E Nature 175 (1955) 249 — 27a LEY J DE Enzymologia 16 (1953) 14 99 — 27b HALGE J G KING T E und CHELDELIN V H J Biol Chem 214 (1955) 11 — 28 NEWBURGH R W CLARIDGE C A und CHELDELIN V H J Biol Chem 214 (1955) 27 — 29 KRAHL M L KELTCH A K WALTERS C P und CLOWERS G H A J gen Physiol 38 (1955) 431 — 30 LEY J DE und VERCRUYSSE R Biochim biophysica acta 16 (1955) 615 — 31 NEWBURGH R W und CHELDELIN V H J Biol Chem 214 (1955) 37 — 32 BLOOM B und STETTEN D J Biol Chem 212 (1955) 555 BLOOM B EISENBERG F und STETTEN D J Biol Chem 215 (1955) 461 — 33 KELLY T L NIELSON L D JOHNSON R B und VESTLING C S J Biol Chem 212 (1955) 545 — 34 GLOCK G E und MCLEAN P Biochem J 56 (1954) 171 — 35 AGRANOFF B W BRADY R O und COLODZIN M J Biol Chem 211 (1954) 773 — 36 KINOSHITA J H MASURAT T und HELFANT M Science 122 (1955) 72 — 37 ABRAHAM S HIRSCH P F und CHAIKOFF I L J Biol Chem 211 (1954) 31 — 38 KINOSHITA J H und MASURAT T Arch Biochem 53 (1954) 9 — 39 KREBS H A GURIN S und EGGLESTON L V Biochem J 51 (1952) 614 — 40 GLOCK G E und MCLEAN P Biochim biophysica acta 16 (1955) 446 Biochem J 61 (1955) 390 — 41a BLOOM B J Biol Chem 215 (1955) 467 — 41b FELTS J M DOELL R G und CHAIKOFF I L J Biol Chem 219 (1956) 473 — 42 THOMSON R Y HEAGY F C HUTCHINSON W C und DAVIDSON J N Biochem J 53 (1953) 460 — 43 HAYANO M und DORFMAN R I J Biol Chem 211 (1954) 227 — 44 DERRICK M J MILLER R I und SEVAG M G Fed Proc 12 (1953) 196 — 45 BEST J B J Cellul Comp Physiol 46 (1955) 29 — 46 PRICE W H CORI C F und COLOWICK S P J Biol Chem 160 (1945) 633 — 47 COLOWICK S P CORI G T und SLEIN M W J Biol Chem 168 (1947) 583 — 48 AULD W H R Clin Sc 13 (1954) 357 — 49 PERLMUTTER M und GREEP R O J Biol Chem 174 (1948) 915 — 50 STADIE W C HAUGAARD N und HILLS A G J Biol Chem 184 (1950) 61[illegible] — 51 [illegible] Science 106 (1947) 148 — 52 CHRISTENSEN [illegible] D J Biol Chem 180 (1949) 791 — 53 R[illegible] J 42 (1948) XIX — 54 OTTAWAY J [illegible] Biochem Z 60 (1914 [illegible]53 — 56 PARK C [illegible]

— 525 Kinsell L W Morgen S Michaels G D Reiss R Frank F und Carbane J J Clin Invest 30 (1952) 1491 — 526 Kotake Y Kotake Y jr Hi… kawa M Sakan T und Yamaguchi M Proc Japan Acad 29 (1953) 143 — 527 Wells B B und Kendall L C Proc Staff Meet Mayo Clin 16 (1941) 113 — 528 Thorn G W Forsham P H Bennett L L Roche M Reiss R S Sle… A Flink L B und Somerville W Trans Ass Amer Physicians 62 (1949) 233 — 529 Long C N H Lukens F D W und Dohan F C Proc Soc Exper Biol Med 36 (1937) 553 — 530 Lipsett M N und Moore F J J Biol Chem 197 (1952) 303 — 531 Kendall E C Hartman F A Brownell K A und Thatcher J S Endocrinology 40 (1947) 450 — 532 Stoerk H C und Porter C C Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950) 65 — 533 Altman K I Miller L L und Bly C G Arch Biochem 31 (1951) 329 — 534 Gould R G Le Roy G V Okita G T Kabara J J Keegan P und Bergenstal D M J Laborat Clin Med 46 (1955) 372 — 535 Ingle D J Ann N Y Acad Sci 50 (1949) 576 — 536 Gregorczyk K und Munich W Klin Wschr 19… 942 — 537 Li C H Kalman C und Evans H M Arch Biochem 22 (1949) 3… (1949) 512 — 538a Krahl M I Diabetes 2 (1953) 26 — 538b Wick A N Drury D R und MacKay E M Ann N Y Acad Sci 54 (1951) 684 — 538c Hausberger F X und Hausberger B C Amer J Physiol 183 (1955) 302 — 539 Bornstein J J Biol Chem 205 (1953) 513 — 540 Hechter O Vitamins and Horm 13 (1955) 293 — 541 Krahl M E und Bornstein J Nature 173 (1954) 949 — 542 Weil Malherbe H Nature 165 (1950) 155 — 543 Field J B und Stetten D Fed Proc 15 (195… 250 — 544 Scholz A H Kaye M McGary E und Rose B J Laborat Clin Med 45 (1955) 765 — 545 Peters T Burrows B A und Lowell F C Fed Proc 15 (1956) 608 — 546 Kass E H Ingbar S H und Finland M Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 669 — 547 Reckendorf H K McGavack T H und Bollkogel M A Proc Soc Expe… [illegible]
R D und Pag… [illegible]
K Scand J L… [illegible]
Kelleher M… [illegible]
551 Fabbrini A Zschr Zellforsch 43 (1955) 307 — 552 Kracht J Zbl Path 91 (19… 487 — 553a Lazarus S S und Bencosme S A Proc Soc Exper Biol Med 80 (19… 114 — 553b Houssay B A Biasotti A und Rietti C T Rev Soc Arg Biol 8 (1932) 469 — 554 Li C H Evans H M und Simpson M E J Biol Chem 159 (1945) 353 — 555 Houssay B A und Anderson E Endocrinology 45 (1949) 6… — 556 Knobil E und Greep R O J Clin Endocrin 15 (1955) 844 — 557 Russell J A Endocrinology 48 (1951) 462 — 558 Bach I Gyulai E und Viranyi A Lancet (1952) 1136 — 559 Kinsell L W Balch H E und Michaels G D Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 683 — 560 Young F G Brit med J 2 (1944) 715 J Clin Endocrinology 11 (1951) 531 — 561 Engel F L Viau A Coggins W und Lynn W S Endocrinology 50 (1952) 100 — 562a Bodo R C de Sinkoff M W Kiang S P und Den H Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 425 — 562b Bodo R C de Altszuler N und Kiang S P J Clin Endocrinol 15 (1955) 897 — 562c Bodo… [illegible] — 563 Marx W… [illegible]

Hausler H R Munroe J S… [illegible]
566 Haist R E und Kinash… [illegible]
H P und Davidson I W F… [illegible]
J 26 (1954) 263 — 569a Bartlett P D… [illegible]
J Biol Chem 218 (1956) 419 — 569b Ri… [illegible]
55 (1954) 363 — 570 Lotspeich W D… [illegible]

21 (1941) 140 —
hem 192 (1951) 817
— 123 Weber H
d 72 (1949) 635 —
— 126 Lauter S
und Jenke M Dtsch Arch klin Med 146 (1925) 323 — 127 Falkenhausen M v Arch exper Path Pharmak 109 (1925) 249 — 128 Chaikoff I L und Forker L L Endocrinology 46 (1950) 319 — 129 Copenhaver J H Shipley R A und Meyer R K Arch Biochem 34 (1951) 360 — 130 Barnet H N und Wick A N J Biol Chem 185 (1950) 657 — 131 Nord F Acta med Scand 70 (1929) 277 — 132 Olsen N S Hemingway A und Nier A O J Biol Chem 148 (1943) 611 — 133 Cunningham L Barnes J M und Todd W R Arch Biochem 16 (1948) 403 — 134 Forber V Cook M und Meyer J J Biol Chem 181 (1949) 475 — 135 Sakami W und Lafaye J M J Biol Chem 193 (1951) 199 — 136 Rudney H Fed Proc 11 (1952) 279 — 137 Abraham S Chaikoff I L und Hassid W Z J Biol Chem 195 (1952) 567 — 138 Mann T und Parsons L Biochem J 46 (1950) 440 — 139 Levine R und Huddlestun B Fed Proc 6 (1947) 151 — 140 Chernick S S und Chaikoff I L J Biol Chem 188 (1951) 389 — 141 Baker N Chaikoff I L und Schusdek A J Biol Chem 194 (1952) 435 — 142 Chernick S S Chaikoff I L und Abraham S J Biol Chem 193 (1951) 793 — 143 Cori C F und Cori G T Proc Soc Exper Biol Med 26 (1929) 432 — 144 Pletscher A Fahrländer H und Staub H Helvet physiol pharmacol acta 9 (1951) 46 — 145 Wilson T H und Vincent T N J Biol Chem 216 (1955) 851 — 146 Miller M Drucker W R Owens J F Craig J W und Woodward H J Clin Invest 31 (1952) 115 — 147 Weichselbaum T E und Daughaday W H J Laborat Clin Med 38 (1951) 958 — 148 Hiller J Zschr klin Med 153 (1955) 388 337 — 149 Nabarro J D N Beck J C und Stowers J M Lancet 2 (1955) 1271 — 150 Reisecan M und Daughaday W H J Clin Invest 33 (1954) 49 — 151 Cori C F Endocrinology 26 (1940) 285 — 152a Weinstein J J und Roe J H J Laborat Clin Med 40 (1952) 39 — 152b Longley R W Shirkey A L Alvig O H und Roe J H Proc Soc Exper Biol Med 90 (1956) 510 — 153 Hers H G J Biol Chem 214 (1955) 373 — 154 Leuthardt F Testa E und Wolf H P Helvet chim acta 36 (1953) 227 — 155 Hers H G und Kusaka T Biochim biophysica acta 11 (1953) 427 — 156 Haft D Mirsky I A und Perisutti G Proc Soc Exper Biol Med 82 (1953) 60 — 157a Mackler B und Guest G M Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 327 — 157b Pletscher A Planta P v und Hunzinger W A Helvet physiol pharmacol acta 13 (1955) 18 — 158 Blakley R L Biochem J 49 (1951) 257 — 159 Stetten M R und Stetten D J Biol Chem 193 (1951) 157 — 160 Best C H Dale H Hoet J P und Marks H P Proc Roy Soc Biol Sc 100 (1926) 32 55 — 161 Wick A N Drury D R Bancroft R W und MacKay E M J Biol Chem 188 (1951) 241 — 162 Gemmill C L Bull Johns Hopkins Hosp 66 (1940) 232 68 (1941) 329 — 163 Villee C A und Hastings A B J Biol Chem 179 (1949) 673 — 164 Holten C Acta med Scand 71 (1929) 285 — 165 Renold A E Hastings A B Nesbett F B und Ashmore J J Biol Chem 213 (1955) 135 — 166a Naver I I de Oostveldt M van Duve C de und Bouckaert J P Ann Physiol 15 (1939) 828 — 166b Haft D E und Miller L L Biochim biophysica acta 19 (1956) 386 — 167 Bouckaert J P und Duve C de Physiol Rev 27 (1947) 39 — 168 Lang S Goldstein M S und Levine R Amer J Physiol 177 (1954) 447 — 169 Geiger A Magnes J Taylor R M und Veralli M Amer J Physiol 177 (1954) 138 — 170 Soskin S Essex H E Herrick J F und Mann F C Amer J Physiol 124 (1938) 558 — 171 Sacks J und Sinex F M Amer J Physiol 175 (1953) 353 — 172 Lee N D und A
173 Ulgef N J Williams R H un
174 Kalff I und Seybold G Zs
A G Billing B H und Sherlock S
176 Bruggemann J Schole J und I
177 Long C Biochem J 50 (1952) 4
H sp 62 (1938) 408 — 179 Lundsgaar
Arch Physiol 81 (1939) 20 — 180 Bodo R C und Neuwirth I Amer J Physiol 103 (1933) 5 — 181 Dagle K M und Gorar H A F J Physiol 80 (1934) 314 — 182 Swensson A Acta physiol Scand 11 Suppl 33 (1945) — 183 Hédon L Compt rend

— 525 Kinsell L W Morgen S Michaels G D Reiss R Frank F und Carbane J J Clin Invest 30 (1952) 1491 — 526 Kotake Y Kotake Y jr H awa M Sakai T und Yamaguchi M Proc Japan Acad 29 (1953) 143 — 527 Wells B B und Kendall E C Proc Staff Meet Mayo Clin 16 (1941) 113 — 528 Thorn G W Forsham P H Bennett L L Roche M Reiss R S Sless A Flink E B und Somerville W Trans Ass Amer Physicians 62 (1949) 233 — 529 Long C N H Lukens F D W und Dohan F C Proc Soc Exper Biol Med 36 (1937) 553 — 530 Lipsett M N und Moore I J J Biol Chem 197 (1952) 303 — 531 Kendall L C Hartman F A Brownell K A und Thatcher J S Endocrinology 40 (1947) 450 — 532 Stoerk H C und Porter C C Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950) 65 — 533 Altman K I Miller L L und Bly C G Arch Biochem 31 (1951) 329 — 534 Gould R G Le Roy G V Okita G T Kabara J J Keegan P und Bergenstal D M J Laborat Clin Med 46 (1955) 372 — 535 Ingle D J Ann N Y Acad Sci 50 (1949) 576 — 536 Gregorczyk K und Munich W Klin Wschr 1949, 942 — 537 Li C H Kalman C und Evans H M Arch Biochem 22 (1949) 35 (1949) 512 — 538a Krahl M L Diabetes 2 (1953) 76 — 538b Wick A N Drury D R und Mackay E M Ann N Y Acad Sci 54 (1951) 684 — 538c Hausberger F X und Hausberger B C Amer J Physiol 183 (1955) 302 — 539 Bornstein J J Biol Chem 205 (1953) 513 — 540 Hechter O Vitamins and Horm 13 (1955) 293 — 541 Krahl M E und Bornstein J Nature 173 (1954) 949 — 542 Weil Malherbe H Nature 165 (1950) 155 — 543 Field J B und Stetten D Fed Proc 15 (1956) 250 — 544 Schou A H Kaye M McGary E und Rose B J Laborat Clin Med 45 (1955) 765 — 545 Peters T Burrows B A und Lowell F C Fed Proc 15 (1956) 608 — 546 Kass E H Ingbar S H und Finland M Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 669 — 547 Reckendorf H K McGavack T H und Bollkogel M A Proc Soc Exper Biol Med 90 (1955) 5 — 548 Dustan H Corcoran A C Taylor R D und Page I H Arch int Med 87 (1951) 627 — 549 Holten C und Lundbaek K Scand J Laborat Invest 2 (1950) 317 — 550 Weintraub D H Calcagno P L Kelleher M K und Rubin M J Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 542 — 551 Fabbrini A Zschr Zellforsch 43 (1955) 307 — 552 Kracht J Zbl Path 91 (19 487 — 553a Lazarus S S und Bencosme S A Proc Soc Exper Biol Med 89 (195 114 — 553b Houssay B A Biasotti A und Rietti C T Rev Soc Arg Biol 8 (1932) 469 — 554 Li C H Evans H M und Simpson M E J Biol Chem 159 (19 353 — 555 Houssay B A und Anderson E Endocrinology 45 (1949) 62 — 556 Knobil E und Greep R O J Clin Endocrin 15 (1955) 844 — 557 Russell J A Endocrinology 48 (1951) 462 — 558 Bach I Gyulai E und Viranyi A Lancet 2 (1952) 1136 — 559 Kinsell L W Balch H E und Michaels G D Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 683 — 560 Young F G Brit med J 2 (1944) 715 J Clin Endocrinology 11 (1951) 531 — 561 Engel F L Viau A Coggins W und Lynn W S Endocrinology 50 (1952) 100 — 562a Bodo R C de Sinkoff M W Kiang S P und Den H Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 425 — 562b Bodo R C de Altszuler N und Kiang S P J Clin Endocrinol 15 (1955) 897 — 562c Bodo R C de Sinkoff M W Recent Progr Horm Res 8 (1953) 511 — 563 Marx W Anderson E Fong C T O und Evans H M Proc Soc Exper Biol Med 53 (1943) 38 — 564 Wilhelmi A E The Hypophyseal Growth Hormone S 59 Herausgegeben von Smith R W Gaebler O H und Long C N H New York 1955 — 565 Campbell J Hausler H R Munroe J S [illegible] (1953) 13 —
566 Haist R E und Kinash [illegible] Le Yale
H P und Davidson I W F [illegible]
J 26 (1954) 263 — 569a Bart [illegible]
J Biol Chem 218 (1956) 419 — 569b Ringler I und Leonard S L Endocrinology 55 (1954) 363 — 570 Lotspeich W D Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 85 — [illegible] 19 Ben 0 — 9 9 acm rat
A L und McLean P Biochem J 54 (1953) 413 — 576 Lotspeich W [illegible] Clin Med 40 (1952) 921 Fed Proc 12 (1953) 91 — 577 Szego C M und White A Endocrinology 44 (1949) 150 — 578 Greenbaum A L und Graymore C N Biochem

(1956) 741 — 239 GORANSON F S und LRULEAR S D Arch Biochem 24 (1949) 40 — 240 SACKS J Amer J Physiol 143 (1945) 157 172 (1953) 93 — 241 KVAMME L Scand J Clin
HAYER J H
A H J Biol
Exper Therap
Amer J Physi
J Cellul Comp
(1952) 1 13
physica acta 13 (1954) 241 14 (1954) 335 — 249 BARTLEY W und DAVIES R E Biochem J 57 (1954) 37 — 250a STADIE W C HAUGAARD N MARSH J B und HILLS A G Amer J Med Sci 218 (1949) 265 275 — 250b STADIE W C HAUGAARD N und VAUGHAN M J Biol Chem 199 (1952) 729 — 251 ASHMORE J HASTINGS A B NESBETT F B und RENOLD A E J Biol Chem 218 (1956) 77 — 252 PEARSON O H HSIEH C K DUTOIT C H und HASTINGS A B Amer J Physiol 158 (1949) 261 — 253 FELTS J M CHAIKOFF I L und OSBORN M J J Biol Chem 191 (1951) 683 193 (1951) 557 — 254a VILLEE C A und HASTINGS A B J Biol Chem 181 (1949) 131 — 254b VILLEE C A WHITE V K und HASTINGS A B J Biol Chem 195 (1952) 287 — 255 TENG C T Arch Biochem and Biophys 48 (1954) 415 — 256 WRENSHALL G A BOCH A und RITCHIE R C Diabetes 1 (1952) 87 — 257 JORPES E und RASTGELDI S Acta Phys Scand 29 (1953) 163 — 258 BURGER M Arch exp Path u Pharmakol 174 (1934) 130 — 259a MIRSKY I A und BROH KAHN R H Arch Biochem and Biophys 20 (1949) 1 — 259b BROH KAHN R H und MIRSKY I A Arch Biochem and Biophys 20 (1949) 10 — 260 WEISBERG H F FRIEDMAN A und LEVINE R Amer J Physiol 158 (1949) 332 — 261 ELGEE N J und WILLIAMS R H Proc Soc Exper Biol Med 87 (1954) 67 352 Amer J Physiol 180 (1955) 9 13 Diabetes 4 (1955) 8 — 262 VAUGHAN M Biochim biophysica acta 15 (1954) 432 — 263 BROH KAHN R H SIMKIN B und MIRSKY I A Arch Biochem and Biophys 25 (1950) 157 27 (1950) 174 — 264 MIRSKY I A PERISUTTI G und DIXON F J Proc Soc Exper Biol Med 86 (1954) 228 J Biol Chem 214 (1955) 397 — 265 TOMIZAWA H H NUTLEY M I NARAHARA H T und WILLIAMS R H J Biol Chem 214 (1955) 285 J Amer Chem Soc 76 (1954) 33 — 266 MELLINKOFF S M JENDEN D J und FRANKLAND M Arch Int Med 94 (1954) 604 — 267a MIRSKY I A und PERISUTTI G Endocrinology 52 (1953) 698 Science 122 (1955) 559 Proc Soc Exp Biol Med 88 (1955) 76 — 267b MIRSKY I A Ciba F und Coll Endocr MIRSKY I A PERISUTTI G und DIEN WILLIAMS R H und BERG M K Proc S ILT C v KRACHT J KRONER B und Ho — 268 WELSH W HENLEY L D WIL rin 15 (1955) 861 — 269 MALONEY P J und COVAL M Biochem J 59 (1955) 179 — 270 LOWELL F C Proc Soc Exper Biol Med 50 (1942) 167 J Clin Invest 23 (1944) 225 233 J Clin Invest 26 (1947) 57 275 — 271 LOWELL F C und FRANKLIN W J Clin Invest 28 (1949) 199 — 272 RAUSCH STROOMANN J G und SAUER H Klin Wschr 1953 551 — 273 LERMAN J Amer J Med Sc 207 (1944) 354 — 274 INDERBITZIN T und MEYER H Schweiz Med Wschr 1954, 501 —
Wschr 1956, 80 — 276 BAILEY C C
K FERNER H und KASTRUP H Klin
STAMPFL B und BAUMGARTEN F A
DORFR W BOPP F KUHN R u
— 280 GAEDE K und KUPPERS I
FITHS M J Biol Chem 184 (1950) 289 — 282 STOLL W Zschr Naturforsch 1 (1946) — 283 GITTER S und CARDEZA A F Rev Soc Argent Biol 22 (1946) 353 — 284a BHATTACHARYA S K ROBSON J S und STEWART C P Biochem J 62 (1956) 12 — 284b MACDONALD M K und BHATTACHARYA S K Quart J exper Physiol 41 (1956) 153 — 285 BRUCKMANN G und ISAACS S D J Amer Chem Soc 71 (1949) 390 — 286 TIPSON R S und RUBEN J A Arch Biochem and Biophys 8 (1945) 1 — 287 SCHIÖLER I Biochim biophysica acta 2 (1948) 260 — 288 LOUBATIÈRES, A und BOUYARD P Compt rend Acad Sci 232 (1951) 257 — 289 KADOTA I J Laborat Clin Med 35 (1950) 568 — 290 ROOT M A und CHEN K K J Pharmacol Exper Therap 104 (1952) 404 — 291 WOLFF H MASKE H STAMPFL B und BAUMGARTEN F Arch

— 525 Kinsell L W Morgen S Michaels G D Reiss R Frank F und Carbane J J Clin Invest 30 (1952) 1491 — 526 Kotake Y Kotake Y jr H [illegible] kawa M Sakan T und Yamaguchi M Proc Japan Acad 29 (1953) 143 — 527 Wells B B und Kendall E C Proc Staff Meet Mayo Clin 16 (1941) 113 — 528 Thorn G W Forsham P H Bennett I L Roche M Reiss R S Slessor A Flink E B und Somerville W Trans Ass Amer Physicians 62 (1949) 233 — 529 Long C N H Lukens F D W und Dohan F C Proc Soc Exper Biol Med 36 (1937) 553 — 530 Lipsett M N und Moore F J J Biol Chem 197 (1952) 303 — 531 Kendall L G Hartman F A Brownell K A und Thatcher J S Endocrinology 40 (1947) 450 — 532 Stoerk H C und Porter C C Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950) 65 — 533 Altman K I Miller L L und Bly C G Arch Biochem 31 (1951) 329 — 534 Gould R G Le Roy G V Okita G T Kabara J J Keegan P und Bergenstal D M J Laborat Clin Med 46 (1955) 372 — 535 Ingle D J Ann N Y Ac [illegible]

912

(1949

D R

F A

J Bio

541 Krahl M L und Bornstein J Nature 173 (1954) 949 — 542 Weil Malherbe H Nature 165 (1950) 155 — 543 Field J B und Stetten D Fed Proc 15 (1956) 250 — 544 Schou A H Kaye M McGary F und Rose B J Laborat Clin Med 45 (1955) 765 — 545 Peters T Burrows B A und Lowell F C Fed Proc 15 (1956) 608 — 546 Kass L H Ingbar S H und Finland M Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 669 — 547 Reckendorf H K McGavack T H und Bollkogel M A Proc Soc Exper Biol Med 90 (1955) 75 — 548 Dustan H Corcoran A C Taylor R D und Page I H Arch int Med 8

K Scand J Laborat Invest 2 (1950)

Kelleher M K und Rubin M J

551 Fabbrini A Zschr Zellforsch 43 (

487 — 553a Lazarus S S und Bencc

114 — 553b Houssay B A Biasot

(1932) 469 — 554 Li C H Evans H

353 — 555 Houssay B A und A

556 Knobil L und Greep R O J Clin Endocrin 15 (1955) 844 — 55 Russell J A Endocrinology 48 (1951) 462 — 558 Bach I Gyulai E und Viranyi A Lancet (1952) 1136 — 559 Kinsell L W Balch H E und Michaels G D Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 683 — 560 Young F G Brit med J 2 (1944) 715 J Clin Endocrinology 11 (1951) 531 — 561 Engel F L Vial A Coggins W und Lynn W S Endocrinology 50 (1952) 100 — 562a Bodo R C de Sinkoff M W Kiang S P und Den H Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 425 — 562b Bodo R C de Altszuler N und Kiang S P J Clin Endocrinol 15 (1955) 897 — 562c Bodo R C de Sinkoff M W Recent Progr Horm Res 8 (1953) 511 — 563 Marx W Anderson E Fong C T O und Evans H M Proc Soc Exper Biol Med 53 (1943) 38 — 564 Wilhelmi A E The Hypophyseal Growth Hormone S 59 Herausgegeben von Smith R W Gaebler O H und Long C N H New York 1955 — 565 Campbell J [illegible] 1953 13 —

Hausler H R Mun

566 Haist R E un

H P und Davidson

J 26 (1954) 263 — 5

J Lei

Yale

[illegible]

J Biol Chem 218 (1956) 419 — 569b Ringler I und Leonard S L Endocrinology 55 (1954) 363 — 570 Lotspeich W D Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 85 — [illegible]

A L und McLean P Biochem J 54 (1953) 413 — 576 Lotspeich W [illegible] und White A Clin Med 40 (1952) 921 Fed Proc 12 (1953) 91 — 577 Szego C M und [illegible] Biochem Endocrinology 44 (1949) 150 — 578 Greenbaum A L und Graymore C N

Amer J Physiol 157 (1949) 418 — 353 Abelin I und Pfister H Klin Wschr 1950, 790 — 354 Jordan P H Last J H Pitesky I und Bond E Proc Soc Exp Biol Med 73 (1950) 243 — 355 Tsuji M Arch hist japon 8 (1955) 281 — 356a Soskin S Allweiss M D und Cohn D J Amer J Physiol 109 (1934) 155 — 356b Soskin S und Allweiss M D Amer J Physiol 110 (1934) 4 — 357 Mann F C und Magath T B Arch Int Med 31 (1923) 797 — 358 Holt C v Holt L v Kroner B und Kuhnal J Naturwissenschaften 41 (1954) 166 Arch Exper Path Pharmak 224 (1955) 78 — 359 Allen F M Bowie D J Macleod J J R und Robinson W L Brit J Exper Path 5 (1924) 75 — 360 Dragstedt L R Donovan P B Clark D E Goodpasture W C und Vermeulen C Amer J Physiol 127 (1939) 755 — 361 Dragstedt L R Vermeulen C Goodpasture W C Donovan P B Geer W A Arch Int Med 64 (1939) 1017 — 362 Harris R C und Olmo C J Clin Invest 33 (1954) 1204 — 363a Markees S Zschr Klin Med 145 (1949) 354 Schweiz Med Wschr 1952, 1290 — 363b Foa P P Weinstein H R Smith J A und Greenberg M Arch Biochem and Biophys 40 (1952) 323 — 364 Martin R W Zschr Physiol Chem 248 (1937) 242 — 365 Tropp C Klin Wschr 1941, 207 — 366 Thorogood E und Zimmermann B Endocrinology 37 (1945) 191 — 367 Dragstedt L R Allen J G und Smith F M Proc Soc Exper Biol Med 54 (1943) 292 — 368 Rockey E W Ann Surg 118 (1943) 603 — 369 Goldner M G und Clark D E J Clin Endocrin 4 (1944) 194 — 370 Priestley J T Comfort M W und Radcliffe J Ann Surg 119 (1944) 211 — 371 Brunschwig A Ricketts H T und Bigelow R R Surg Gynec Obstetr 80 (1945) 252 — 372 Fallis L S und Szilagyi D E Ann Surg 128 (1948) 639 — 373 Candela J L R J Clin Endocrin Metabol 12 (1952) 445 — 374 Mialhe P Compt rend Acad Sci 241 (1955) 1500 1851 — 375 Sutherland E W und Duve C de J Biol Chem 175 (1948) 663 — 376 Larsson J Dtsch Zschr Verdauungskrkh 11 (1951) 294 — 377 Singer M und Sternlieb J J Mount Sinai Hosp 22 (1955) 378 — 378 Laet J F de und Broucke J van den Acta gastroenterol Belg 14 (1951) 731 — 379 Friedman M N Sancetta A J und McGovern G J Surg Gyn Obstetr 100 (1955) 201 — 380 McQuarrie I Amer J Dis Childr 80 (1950) 861 87 (1954) 399 Fed Proc 9 (1950) 337 — 381 Alvarez W C Nord med 21 (1953) 27 vgl Evans R M Littler T R und Pemberton H S J Clin Path 8 (1955) 110 — 382 Bierich J R und Kornatz Stegmann B Mschr Kinderhk 102 (1954) 49 — 383a Brocq P und Verne J Presse med 1954, 770 — 383b Hinerman D L Arch Path 60 (1955) 359 — 384a Drury D R Wick A N und Sherrils J W Diabetes 3 (1954) 129 — 384b Ferner H Das Inselsystem des Pankreas Stuttgart 1952 — 385 Bornstein J und Lawrence R D Brit Med J 1 (1951) 732 — 386 Kenny A J J Clin Endocrin 15 (1955) 1089 — 387 Salter J M Davidson I W F und Best C H Fed Proc 15 (1956) 160 — 388 Tomizawa H H Tyberghein J M Halsey Y D und Williams R H Fed Proc 15 (1956) 534 — 389 Itallie T B v Morgan M C und Dotti L B J Clin Endocrin 15 (1955) 28 — 390 Pincus I J J Clin Endocrin 10 (1950) 556 Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950) 377 — 391 Holt C v Holt L v Kroner B und Kuhnal J Ciba Foundation Colloquia on Endocrinol gy 9 (1956) 175 14 — 392a Elrick H Hlad C J Witten T B ... T M Arai Y und Smith A J Clin Invest 34 (1955) 1830 — 392b Elrick H Nature 177 (1956) 892 — 393a Anderson G E Science 122 (1955) 457 Diabetes 3 (1954) 465 466 — 393b Pincus I J Grice M S Dunn M und Rutman J Z Amer J Physiol 183 (1955) 413 — 394 Myers J D Kibler R F und Taylor W J ... Proc 11 (1952) 111 — 395 Ingle D J Nezamis J E und Humphrey L M Proc Soc Exper Biol Med 84 (1953) 232 — 396 Holt C v Holt L v Kroner B und Kuhnal J Arch Exper Path Pharmak 224 (1955) 66 — 397 Loubatières A Presse méd 1955 t 28 Compt rend Acad Sci 241 (1955) 515 — 398 Holt C v Holt L v ur
[illegible]
Runge
[illegible]
Clin Invest 35 (1956) 494 — 403a Burger M und Kramer H Zschr Exper Med 67 (1929) 441 — 403b Burger M Zschr inn Med 9 10 (1947) 311 — 404 Foa P P Santamaria L Weinstein H R Berger S und Smith J A Amer J Physiol 171 (19..) ... — 405 Kirtley W R Waife S O Helmer O M und Beck P R Diabetes 2 (1953) 345 — 406 Foa I P Costa C und Galansino G Fed Proc 15 (1956)

— 525 Kinsell L W Morgen S Michaels G D Reiss R Frank F und Carbane J J Clin Invest 30 (1952) 1491 — 526 Kotake Y Kotake Y jr H kawa M Sakan T und Yamaguchi M Proc Japan Acad 29 (1953) 143 — 527 Wells B B und Kendall E C Proc Staff Meet Mayo Clin 15 (1941) 113 — 528 Thorn G W Forsham P H Bennett L L Roche M Reiss R S Sles A Flink E B und Somerville W Trans Ass Amer Physicians 62 (1949) 233 529 Long C N H Lukens F D W und Dohan F C Proc Soc Exper Biol Med 36 (1937) 553 — 530 Lipsett M N und Moore F J J Biol Chem 197 (1952) 303 531 Kendall E C Hartman F A Brownell K A und Thatcher J S Endocrinology 40 (1947) 450 — 532 Stoerk H C und Porter C C Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950) 65 — 533 Altman K I Miller L L und Bly C G Arch Biochem 31 (1951) 329 — 534 Gould R G Le Roy G V Okita G T Kabara J J Keegan P und Bergenstal D M J Laborat Clin Med 46 (1955) 372 — 535 Ingle D J Ann N Y Acad Sci 50 (1949) 576 — 536 Gregorczyk K und Munich W Klin Wschr 1949 912 — 537 Li C H Kalman C und Evans H M Arch Biochem 22 (1949) 35 23 (1949) 512 — 538a Krahl M E Diabetes 2 (1953) 26 — 538b Wick A N Drury D R und Mackay F M Ann N Y Acad Sci 54 (1951) 684 — 538c Halsberger F X und Halsberger B C Amer J Physiol 183 (1955) 302 — 539 Bornstein J J Biol Chem 205 (1953) 513 — 540 Hechter O Vitamins and Horm 13 (1955) 293 — 541 Krahl M E und Bornstein J Nature 173 (1954) 949 — 542 Weil Malherbe H Nature 165 (1950) 155 — 543 Field J B und Stetten D Fed Proc 15 (1956) 250 — 544 Scholz A H Kaye M McGary F und Rose B J Laborat Clin Med 45 (1955) 765 — 545 Peters T Burrows B A und Lowell F C Fed Proc 1 (1956) 608 — 546 Kass E H Ingbar S H und Finland M Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 669 — 547 Reckendorf H K McGavack T H und Bollkogel M A Proc Soc Exper Biol Med 90 (1955) 75 — 548 Dustan H Corcoran A C Taylor R D und Page I H Arch int Med 87 (1951) 627 — 549 Holten C und Lundbaek K Scand J Laborat Invest 2 (1950) 317 — 550 Weintraub D H Calcagno P L Kelleher M K und Rubin M J Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 542 — 551 Fabbrini A Zschr Zellforsch 43 (1955) 307 — 552 Kracht J Zbl Path 91 (195 487 — 553a Lazarus S S und Bencosme S A Proc Soc Exper Biol Med 89 (1955) 114 — 553b Houssay B A Biasotti A und Rietti C T Rev Soc Arg B l 8 (1932) 469 — 554 Li C H Evans H M und Simpson M F J Biol Chem 159 (19 5 353 — 555 Houssay B A und Anderson E Endocrinology 45 (1949) 6 — 556 Knobil L und Greep R O J Clin Endocrin 15 (1955) 844 — 55 Russell J A Endocrinology 48 (1951) 462 — 558 Bach I Gyulai E und Viranyi A Lancet (1952) 1136 — 559 Kinsell L W Balch H E und Michaels G D Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 683 — 560 Young F G Brit med J 2 (1944) 715 J Clin Endocrinology 11 (1951) 531 — 561 Engel F L Vial A Coggins W und Lynn W S Endocrinology 50 (1952) 100 — 562a Bodo R C de Sinkoff M W Kiang S P und Den H Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 425 — 562b Bodo R C de Altszuler N und Kiang S P J Clin Endocrinol 15 (1955) 897 — 562c Bodo R C de Sinkoff M W [illegible] — 563 Mary W Anderson E Fong C [illegible] 38 — 564 Wilhelmi A E [illegible] Smith R W Gaebler [illegible] Hausler H R Munro [illegible] 566 Haist R E und [illegible] H P und Davidson I [illegible] J 26 (1954) 263 — 569a Bartlett P D Grimmett P Beers L und Shelaik [illegible] J Biol Chem 218 (1956) 419 — 569b Ringler I und Leonard S L Endocrinol [illegible] 55 (1954) 363 — 570 Lotspeich W D Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 85 —

Ann int Med 37 (1952) 173 — 463 Tornblom N Act med Scand 153 (1955) 143 154 (1956) 83 — 464a Wortham J T und Headstream J W Diabetes 3 (1954) 367 — 464b Malins J M Lancet 1 (1956) 530 — 465a Kinsell L W Balch H E und Weyland R D Amer J Med 19 (1955) 295 — 465b Kinsell L W Lawrence L und Weyland R D J Clin Endocrin 15 (1955) 859 — 466 Izzo J L und Eilers A Science 123 (1956) 417 — 467 Sprague R G Hayles A B Mason H L Power M H und Bennett W A J Laborat Clin Med 33 (1948) 1472 — 468 Geller W Iadue J S und Glass G B J Arch Int Med 87 (1951) 124 — 469 Halsberger F A und Halsberger B C Fed Proc 15 (1956) 89 — 470 Hausberger F X und Ramsay A J Endocrinology 53 (1953) 423 — 471 Hills O W Power M H und Wilder R M Diabetes 1 (1952) 351 — 472 Frawley T F Ann N Y Acad Sc 61 (1955) 464 — 473 Courcy C de Gray C H und Lunnon J B Nature 170 (1952) 494 — 474 Gemzell C A J Clin Endocrinology 13 (1953) 898 — 475 Meyerheim G und Hubener H J Naturwissenschaften 39 (1952) 482 — 476 Hoet J P Diabetes 3 (1954) 1 — 477 Hoet J P Sympos Quant Biol Cold Spring Harbor 19 (1954) 182 — 478a Bjorklund S I Acta endocrin 15 (1954) 25 — 478b Bjorklund S I und Jensen C C Acta paediatr 43 (1954) 501 — 479 Houssay B A Rodriguez R R und Cardeza A F Endocrinology 54 (1954) 550 — 480 Bishop P M F und Glyn J H Proc Roy Soc Med 45 (1952) 168 — 481 Welt I D Stetten D Ingle D J und Morley E H J Biol Chem 197 (1952) 57 — 482 Trémolières J Derache R und Griffaton G Ann endocr 15 (1954) 708 — 483 Weber G Allard C Lamirande G de und Cantero A Endocrinology 58 (1956) 40 — 484 Ingle D J Endocrinology 31 (1942) 419 — 485 Keyes G H und Kelley V C Amer J Physiol 158 (1949) 351 — 486 Wang F C Nature 165 (1950) 277 — 487 Chiu C Y und Needham D M Biochem J 46 (1950) 114 120 — 488 Ingle D J Meeks R C und Beary D F Proc Soc Exp Biol Med 84 (1953) 334 — 489a Popper H und Wozasek O Wien klin Wschr 2 (1930) 1471 Virchows Arch 279 (1931) 819 — 489b Bondy P K Sheldon W H und Evans L D J Clin Invest 28 (1949) 1216 — 489c Vallance Owen J J Clin Path 5 (1952) 42 — 490 Seckel J P G Endocrinology 26 (1940) 97 — 491 Conway L J und Hingerty D Biochem J 40 (1946) 561 — 492 Winternitz W W Fed Proc 15 (1956) 202 — 493 Leupin F und Verzár F Biochem J 46 (1950) 562 — 494 Bartlett G R Wick A N und MacKay E M J Biol Chem 178 (1949) 1003 — 495 Montigel C Helvet chim acta 28 (1945) 42 — 496 Gobell O Klin Wschr 1941 825 — 497 Klein R Weigand F A Jones M und Greenman L Pediatrics 17 (1956) 214 — 498 Thorn G W Koepf G F Lewis R A und Olsen E F J Clin Invest 19 (1940) 813 — 499 Gitelson S Acta endocrinol 15 (1954) 225 22 (1956) 87 Acta med Scand 146 (1953) 98 — 500 Conn J W Louis L H und Johnston M W J Laborat Clin Med 34 (1949) 255 — 501 Ingle D J Sheppard R Oberle E A und Kuizenga [illegible] impson
M E und Li C H [illegible] (1950)
161 — 504 Bondy P [illegible] estrud
M C und Nezamis J [illegible] erman
H D Yale J Biol M [illegible] M J
Biol Chem 168 (1947) 405 — 508 Kline D L Endocrinology 45 (1949) 596 —
[illegible] Russell J A und Wilhelmi A E J Biol Chem 140 (1941) 747 137 (1941) 713 —
[illegible]10 Long C N H Endocrinology 30 (1942) 870 — 511 Awapara J Marvin H N und Wells B B Endocrinology 44 (1949) 378 — 512 Bennett L L Applegarth A P und Li C H Proc Soc Exper Biol Med 65 (1947) 256 — 513 Umbreit W W Ann N Y Acad Sci 54 (1951) 569 — 514 Hess W C Kyle I H und Doolan P D Proc Soc Exper Biol Med 76 (1951) 418
[illegible]16 Garbler O H und Mathies J C
[illegible] Hundley J M und Seerell W
[illegible] Tani S J Biochem 40 (1953) 295
[illegible] H McDaniel E G und Hundley
[illegible] Maengwyn Davies G D Beck
Proc Soc Exper Biol Med 88 (1955) 321 —
(1956) 241 — 522 Porter C C Stoerk H C
[illegible] 193 — 523a Mutting D Klin Wschr 19[illegible]
[illegible] D Margen S Partridge J W Boling L
14 (1954) 161 — 524 Engel M G und Enge[illegible]

C N H New York 1955 — 636 Sinkoff M W und Bodo R C de Arch exper Path Pharmak 219 (1953) 100 — 637 Houssay B A Rodriguez R R und Cardeza

Acta med Scand 145 (1953) 341 — 640 Gitlow S und Kurschner D M Arch Int Med 72 (1943) 250 — 641 Rodrigue
642a Barnes B O Ragan J O und Nelson
— 642b Nelson W O und Overholser M
643a Biro G Wien Klin Wschr 1950, 562 —
(1950) 505 — 644a Reifenstein E C Kinsell L W und Albright F J Clin Endocrin 6 (1946) 470 — 644b McCullagh F P Beck J C und Schaffenburg C A Cleveland Clin Quart 19 (1952) 191 Diabetes 4 (1955) 13 — 645 Kirklin O L und Wilder R M Proc Staff Meet Mayo Clin 11 (1936) 121 — 646 Long C N H Endocrinology 30 (1942) 870 — 647 Janes R G und Nelson W Amer J Physiol 136 (1942) 136 137 (1942) 557 — 648 Parkes A S Physiol Rev 25 (1945) 203 — 649 Kerr E H Stears J C McDougall I und Haist R E Amer J Physiol 170 (1952) 448 — 650 Griffiths M Marks H P und Young F G Nature

656 Houssay B A Vitamins and Horm 4 (1946) 187 — 657a Eartly H und Leblond C P Endocrinology 54 (1954) 249 — 657b Cigolotti G Schlechter P und Santambrogio C Atti Soc lombard sc med 10 (1955) 541 — 658 Eik Nes K und Brizee K R Amer J Physiol 184 (1956) 371 — 659 Zunz E und La Barre J Arch internat physiol 35 (1932) 286 — 660 Kotte J H und Vonderahe A R J Amer Med Ass 114 (1940) 950 — 661 Marzullo E R und Handelsman M B J Clin

— 665b Fried J Ann N Y Acad Sc 61 (1955) 573 — 665c Stafford R O Barnes L E Bowman B J und Meinzinger M M Proc Soc Exp Biol Med 89 (1955) 371 — 665d Conn J W und Fajans S S Metabolism 5 (1956) 114 — 665e Ingle D J Beary D F und Purmalis A Endocrinology 53 (1953) 221 Proc Soc Exper Biol Med 82 (1953) 416 Metabolism 2 (1953) 510 — 665f Thorn G W Renold A E Morse W I Goldfien A und Reddy W J Ann Int Med 43 (1955) 9 9

J 63 (1956) 163 — 579 [illegible] — 580a [illegible]
B A und Russell J [illegible]
580b Russell J A und [illegible]
A und Bloom W Endocr[illegible]
(1938) 193 — 583 Krahl[illegible]
A E, und Russell J A [illegible]
Gaebler O H J Biol [illegible]
(1951) 99 — 587 Bartl[illegible]
Recent Progr Horm Res [illegible]
K R und Browne J S L 19 Int Physiol Congr 1953 261 — 590 Lotspeich W D und Shelton J B J Biol Chem 185 (1950) 221 — 591 Friedberg F und Greenberg D M Arch Biochem 17 (1948) 193 — 592 Russell J A Exp Diabetes (Oxford 1954) 259 — 593a Gaarenstroom J H und Jongh S E de Koninkl Ned Akad Wetensch Proc 51 (1948) 166 — 593b Beaton G H und Curry D M Endocrinology 58 (1956) 797 — 594 Prudden J F Young M K und Stirman J A J Laborat Clin Med 47 (1956) 370 — 595 Russell J A und Cappiello M Endocrinology 44 (1949) 333 — 596 Greenbaum A L und Young F G Nature 165 (1950) 521 J Endocrinol 9 (1953) 127 — 597 Young F G J Clin Endocrin 11 (1951) 531 — 598 Young F G Biochem J 39 (1945) 515 — 599 Ramos R und Nogales C de Helvet paediatr acta 3 (1948) 423 — 600 Barns H H F und Swyer G I M Brit Med J 2 (1952) 914 — 601a Hultquist G T Acta path microbiol Scand 25 (1948) 131 — 601b Hultquist G T und Engfeldt B Acta endocrin 3 (1949) 365 — 602 Contopoulos A N und Simpson M E Fed Proc 15 (1956) 39 — 603 Sonenberg M Money W Dorans J F Lucas V und Bourque L Endocrinology 55 (1954) 709 — 604 Milman A E Moor P de und Lukens F D W Amer J Physiol 166 (1951) 354 — 605 Chaikof L Zemel R Wrenshall G A Markowitz J und Campbell J Fed Proc 15 (1956) 33 — 606 Randle P J und Young F G J Endocrinol 13 (1956) 335 — 607a Randle P J The Hypophyseal Growth Hormone S 413 Herausgegeben von Smith R W Gaebler O H und Long C N H New York 1955 — 607b Bennett L L ebenda S 447 — 608 Randle P J Lancet 1 (1954) 441 809 — 609 Bulbrook R D und Ottaway J H J Physiol 123 (1954) 57 P J Endocrin 12 (1955) 50 — 610 Maassen A P Arch internat pharmacodyn thérap 88 (1952) 434 — 611 Gaebler O H und Robinson A R Endocrinology 30 (1942) 627 — 612 Haist R E Diabetes 2 (1953) 295 — 613 Kinash B McDougall E Evans M A Bryans F E und Haist R E Diabetes 2 (1953) 112 — 614a Ottaway J H Nature 167 (1951) 1064 Brit med J 2 (1953) 357 Biochim biophysica acta 11 (1953) 443 — 614b Sirek O V und Best C H Amer J Physiol 185 (1956) 55 — 615a Kurtz M Bodo R C de Kiang S P und Ancowitz A Proc Soc Exper Biol Med 76 (1951) 21 — 615b Bodo R C de Kurtz M Ancowitz A und Kiang S P Amer J Physiol 163 (1950) 310 — 616 Park C R Daughaday W H Brown D H und Cornblath M Symposium on Carbohydrate Metabolism S 43 Baltimore 1952 — 617 Best C H Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology 9 (1956) 74 — 618 Campbell J Keenan H C und Best C H Amer J Physiol 126 (1939) 455 — 619a Campbell J Munroe J S Hausler H R und Davidson I W F Endocrinology 53 (1953) 549 — 619b Black K O MacDougall E Reid E und Young F G Lancet 1 (1952) 19 — 620 Haist R E Physiol Rev 24 (1944) 409 — 621a Stadie W C Haugaard N und Vaughan M J Biol Chem 200 (1953) [illegible]5 — 621b Marsh J B und Haugaard N J Clin Invest 31 (1952) 107 — 622 Park C R Brown D H Cornblath M Daughaday W H und Krahl M E J Biol Chem 197 (1952) 151 — 623 Spirtos B N und Halmi N S Amer J Physiol 179 (1954) 675 Endocrinology 58 (1956) 193 — 624 Bornstein J und Park C R J Biol Chem 205 (1953) 503 — 625 Foa P P Magid E B Glassman M D und Weinstein H R Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 758 — 626 Abrams G D Baker B L Ingle D J und Li C H Endocrinology 53 (1953) 252 — 627 Bornstein J Reid E und Young F G Nature 168 (1951) 903 — 628a Cavallero C und Mosca L J Path Bact 66 (1953) 147 — 628b Cavallero C Rev canad Biol 12 (1953) 18 509 Lancet 2 (1953) 1265 — 629 Foa P P [illegible]
[illegible] 630 Volk B W Goldner [illegible]
[illegible] 631 Ferner H und To[illegible]
[illegible] Naturwiss 40 (1953) 607
[illegible] Horm Res 11 (1955) 43 —

J 63 (1956) 163 — 579 Recant L Fed Proc 11 (1952) 272 — 580a Illingworth B A und Russell J A Fed Proc
580b Russell J A und Wilhelmi A E
A und Bloom W Endocrinology 58 (19
1938) 193 — 583 Krahl M E Ann
A F, und Russell J A Endocrinolog
Gaebler O H J Biol Chem 196 (1952) 1 — 586 Russell J A Endocrinology 49 (1951) 99 — 587 Bartlett P D Federation Proc 11 (1952) 184 — 588 Li C H Recent Progr Horm Res 3 (1948) 3 — 589 Carballeira A Lubick H Mackenzie K R und Browne J S L 19 Int Physiol Congr 1953 261 — 590 Lotspeich W D und Shelton J B J Biol Chem 185 (1950) 221 — 591 Friedberg F und Greenberg D M Arch Biochem 17 (1948) 193 — 592 Russell J A Exp Diabetes (Oxford 1954) 259 — 593a Gaarenstroom J H und Jongh S E de Koninkl Ned Akad Wetensch Proc 51 (1948) 166 — 593b Beaton G H und Curry D M Endocrinology 58 (1956) 797 — 594 Frudden J F Young M K und Stirman J A J Laborat Clin Med 47 (1956) 370 — 595 Russell J A und Cappiello M Endocrinology 44 (1949) 333 — 596 Greenbaum A L und Young F G Nature 165 (1950) 521 J Endocrinol 9 (1953) 127 — 597 Young F G J Clin Endocrin 11 (1951) 531 — 598 Young F G Biochem J 39 (1945) 515 — 599 Ramos R und Nogales C de Helvet paediatr acta 3 (1948) 423 — 600 Barns H H F und Swyer G I M Brit Med J 2 (1952) 914 — 601a Hultquist G T Acta path microbiol Scand 25 (1948) 131 — 601b Hultquist G T und Engfeldt B Acta endocrin 3 (1949) 365 — 602 Contopoulos A N und Simpson M E Fed Proc 15 (1956) 39 — 603 Sonenberg M Money W Dorans J F Lucas V und Bourque L Endocrinology 55 (1954) 709 — 604 Milman A E Moor P de und Lukens F D W Amer J Physiol 166 (1951) 354 — 605 Chaikoff I Zemel R Wrenshall G A Markowitz J und Campbell J Fed Proc 15 (1956) 33 — 606 Randle P J und Young F G J Endocrinol 13 (1956) 335 — 607a Randle P J The Hypophyseal Growth Hormone S 413 Herausg v R W Smith O H Gaebler und C N H Long New York 1955 — 607b Bennett L L ebenda S 447 — 608 Rand F P T Lancet 1 ...
609 Bulbrook R D und Ottaway
1955) 50 — 610 Maassen A T A
611 Gaebler O H und Robinson A
Diabetes 2 (1953) 295 — 613 Kinas
und Haist R E Diabetes 2 (1953) 1
Brit med J 2 (1953) 357 Biochim
und Best C H Amer J Physiol 185 (1956) 557 — 615a Kurtz M Bodo R C de Kiang S I und Anowitz A Proc Soc Exper Biol Med 76 (1951) 21 — 615b Bodo R C de Kurtz M Ancowitz A und Kiang S I Amer J Physiol 163 (1950) 310 — 616 Park C R Daughaday W H Brown D H und Cornblath M Symposium on Carbohydrate Metabolism S 43 Baltimore 1952 — 617 Best C H Ciba Found Coll on Endocrin 9 (1956) 74 — 618 Campbell J Keenan H C und Best C H Amer J Physiol 126 (1939) 455 — 619a Campbell J Munroe J S Hausler H R und Davidson I W F Endocrinology 53 (1953) 549 — 619b Black K O MacDougall I Reid I und Young F G Lancet 1 (1952) 19 — 620 Haist R E Physiol Rev 24 (1944) 409 — 621a Stadie W C Haugaard N und Vaughan M J Biol Chem 200 (1953) 745 — 621b Marsh J B und Haugaard N J Clin Invest 31 (1952) 107 — 622 Park C R Brown D H Cornblath M Daughaday W H und Krahl M E J Biol Chem 197 (1952) 151 — 623 Spirtos B N und Haimi N S Amer J Physiol 179 (1954) 675 Endocrinology 58 (1956) 193 — 624 Bernstein J und Park C R J Biol Chem 205 (1953) 503 — 625 Foa P P Magid E B Glassman M D und Weinstein H R Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 58 — 626 Abrams G D Baker B L Ingle D J und Li C H Endocrinology 53 (1953) 252 — 627 Bernstein J Reid E und Young F G Nature 168 (1951) 03 — 628a Cavallero C und Mosca L J Path Bact 66 (1953) 147 — 628b Cavallero C Rass cenni Biol 12 (1953) 18 503 Lancet 2 (1953) 1265 — 629 Foa P P Ciba Foundation Coll quir on Endocrinol gy 9 (1956) 55 — 630 Volk B W Goldner M G und Frank C W Metabolism 4 (1957) 431 — 631 Ferner H und Tonutti E Zschr Zellforsch 38 (1953) 267 — 632 Kracht J Naturwiss 40 (1953) 607 — 633 Sonenberg M und Money W L Recent Progr Horm Res 11 (1955) 43 —

J 63 (1956) 163 — 579 Recant L Fed Proc 11 (1952) 272 — 580a Illingworth B A und Russell J A Fed Proc 9 (1950) 65 Endocrinology 48 (1951) 423 — 580b Russell J
A und Bloom W
(1938) 193 — 58
A F, und Russe
Gaebler O H
(1951) 99 — 587
Recent Progr Hor
K R und Browne J S L 19 Int Physiol Congr 1953 261 — 590 Lotspeich W D und Shelton J B J Biol Chem 185 (1950) 221 — 591 Friedberg F und Greenberg D M Arch Biochem 17 (1948) 193 — 592 Russell J A Exp Diabetes (Oxford 1954) 259 — 593a Gaarenstroom J H und Jongh S E de Koninkl Ned Akad Wetensch Proc 51 (1948) 166 — 593b Beaton G H und Curry D M Endocrinology 58 (1956) 797 — 594 Prudden J F Young M K und Stirman J A J Laborat Clin Med 47 (1956) 370 — 595 Russell J A und Cappiello M Endocrinology 44 (1949) 333 — 596 Greenbaum A L und Young F G Nature 165 (1950) 521 J Endocrinol 9 (1953) 127 — 597 Young F G J Clin Endocrin 11 (1951) 531 —
599 Ramos R und Nogales C de Helvet
H F und Swyer G I M Brit Med J
ta path microbiol Scand 25 (1948) 131 —
Acta endocrin 3 (1949) 365 — 602 Contopoulos A N und Simpson M F Fed Proc 15 (1956) 39 — 603 Sonenberg M Money W Dorans J F Lucas V und Bourque L Endocrinology 55 (1954) 709 — 604 Milman A E Moor P de und Lukens F D W Amer J Physiol 166 (1951) 354 — 605 Chaikof L Zemel R Wrenshall G A Markowitz J und Campbell J Fed Proc 15 (1956) 33 — 606 Randle P J und Young F G J Endocrinol 13 (1956) 335 — 607a Randle P J The Hypophyseal Growth Hormone S 413 Herausgegeben von Smith R W Gaebler O H und Long C N H New York 1955 — 607b Bennett L L ebenda S 447 — 608 Randle P J Lancet 1 (1954) 441 809 — 609 Bulbrook R D und Ottaway J H J Physiol 123 (1954) 57 P J Endocrin 12 (1955) 50 — 610 Maassen A P Arch internat pharmacodyn thérap 88 (1952) 434 — 611 Gaebler O H und Robinson A R Endocrinology 30 (1942) 627 — 612 Haist R E
B McDougall E Evans M A Bryans F L
— 614a Ottaway J H Nature 167 (1951) 1064
ophysica acta 11 (1953) 443 — 614b Sirek O A
(1956) 557 — 615a Kurtz M Bodo R C de Kiang S P und Ancowitz A Proc Soc Exper Biol Med 76 (1951) 21 — 615b Bodo R C de Kurtz M Ancowitz A und Kiang S P Amer J Physiol 163 (1950) 310
616 Park C R Daughaday W H Brown D H und Cornblath M Symposium on Carbohydrate Metabolism S 43 Baltimore 1952 — 617 Best C H Ciba Foundation Coll on Endocrinology 9 (1956) 74 — 618 Campbell J Keenan H C und Best C H Amer J Physiol 126 (1939) 45 — 619a Campbell J Munroe J S Hausler H R und Davidson I W F Endocrinology 53 (1953) 549 — 619b Black K O MacDougall I Reid E und Young F G Lancet 1 (1952) 19 — 620 Haist R E Physiol Rev 24 (1944) 409 — 621a Stadie W C Haugaard N und Vaughan M J Biol Chem 200 (1953) 745 — 621b Marsh J B und Haugaard N J Clin Invest 31 (1952) 107 — 622 Park C R Brown D H Cornblath M Daughaday W H und Krahl M E J Biol Chem 197 (1952) 151 — 623 Spiros B N und Halmi N S Amer J Physiol 179 (1954) 675 Endocrinology 58 (1956) 191 — 624 Bernstein E und Park C R J Biol Chem 203 (1953) 503 — 625 Foa P P Magid E B Glassman M D und Weinstein H R Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 758 — 626 Abrams G D Baker B L Ingle D J und Li C H Endocrino
M G und Frank Cowley H Metabolism 4 (1955) 491 — 631 Ferner H und Tonutti E Zschr Zellforsch 38 (1953) 267 — 632 Kracht J Naturwiss 40 (1953) 607 — 633a Sonenberg M und Money W L Recent Progr Horm Res 11 (1955) 43 —

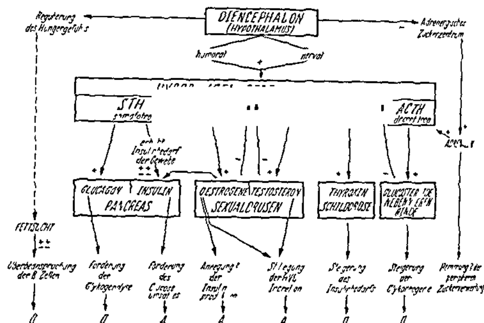


Abb 60 *Die Beziehungen zwischen Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen peripheren endokrinen Drüsen und Kohlenhydratstoffwechsel,*
(D = diabetogener Effekt, A = antidiabetogener Effekt)

Vom Hypophysenvorderlappen (HVL) werden zwei Hormongruppen gebildet

Das somatotrope oder *Wachstumshormon* (STH), unter welcher Bezeichnung sich vielleicht mehrere noch unbekannte Hormone verbergen, ist mit dem diabetogenen Prinzip von HOUSSAY identisch und wirkt unter Umgehung endokriner Vermittler direkt auf den Insulinbedarf und den Kohlenhydratumsatz jeder Körperzelle ein

Die *glandotropen Hormone* wirken nicht unmittelbar, sondern über andere endokrine Drüsen Mit Ausnahme des noch umstrittenen parathyreotropen Hormons stehen sie alle in Beziehung zum Kohlenhydratstoffwechsel Bezweifelt wird bislang noch die Existenz eines pancreotropen Hormons, dem eine Stimulierung der Insulinproduktion der B-Zellen zugeschrieben wird Das thyreotrope Hormon beeinflußt den Blutzucker nicht, führt aber zu einer Glykogenverarmung der Leber Thyroxin steigert die Ansprechbarkeit des sympathischen Nervensystems und hemmt so die Insulinwirkung Die gonadotropen Hormone beeinflussen den Kohlenhydratstoffwechsel nur indirekt durch eine Dämpfung der Aktivität des Hypophysenvorderlappens und bewirken damit eine Ausschaltung der Gegenregulationen (S 345)

Die überragende Bedeutung der Nebennierenrinde ist im theoretischen Teil ausführlich besprochen worden Vom HVL wird das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) abgegeben, das die Glucocorticoide (Cortisone) der Nebennierenrinde mobilisiert und damit die für den Kohlenhydratstoffwechsel entscheidenden Phosphorylierungsprozesse steuert

Bei der Acromegalie und beim Morbus Cushing findet man in 40% der Fälle Glucosurien Zum echten Diabetes kommt es in etwa 15% vermutlich nur bei Patienten, bei denen ein erbunterwertiges Pancreas vorhanden ist Eine vermehrte Bildung des corticotropen Hormons und der Glucosteroide wird als auslösender Faktor angesehen

J 69 (1956) 163 — 579 Regant L Fed Proc 11 (1952) 27. — 580a Illingworth B A und Russell J A Fed Proc 9 (1950) 65 Endocrinology 48 (1951) 423 — 580b Russell J A und Wilhelmi A E Endocrinology 47 (1950) 26 — 581 Russell J A und Bloom W Endocrinology 58 (1956) 83 — 582 Bennett L L Endocrinology 22 (1938) 193 — 583 Krahl M E Ann N Y Acad Sci 54 (1951) 649 — 584 Milman A E, und Russell J A Endocrinology 47 (1950) 114 — 585 Bartlett P D und Gaebler O H J Biol Chem 196 (1952) 1 — 586 Russell J A Endocrinology 49 (1951) 99 — 587 Bartlett P D Federation Proc 11 (1952) 184 — 588 Li C H Recent Progr Horm Res 3 (1948) 3 — 589 Carballeira A Flerick H Mackenzie K R und Browne J S L 19 Int Physiol Congr 1953 261 — 590 Lotspeich W D und Shelton J B J Biol Chem 184 (1950) 221 — 591 Friedberg F und Greenberg D M Arch Biochem 17 (1948) 193 — 592 Russell J A Exp Diabetes (Oxford 1954) 259 — 593a Gaarenstroom J H und Jongh S E de Koninkl Ned Akad Wetensch Proc 51 (1948) 166 — 593b Beaton G H und Curry D M Endocrinology 58 (1956) 797 — 594 Prudden J F Young M K und Stirman J A J Laborat Clin Med 47 (1956) 370 — 595 Russell J A und Cappiello M Endocrinology 44 (1949) 333 — 596 Greenbaum A L und Young F G Nature 165 (1950) 521 J Endocrinol 9 (1953) 127 — 597 Young F G J Clin Endocrin 11 (1951) 531 — 598 Young F G Biochem J 39 (1945) 515 — 599 Ramos R und Nogales C de Helvet paediatr acta 3 (1948) 423 — 600 Barns H H F und Swyer G I M Brit Med J 2 (1952) 914 — 601a Hultquist G T Acta path microbiol Scand 25 (1948) 131 — 601b Hultquist G T und Engfeldt B Acta endocrin 3 (1949) 365 — 602 Contopoulos A N und Simpson M E Fed Proc 15 (1956) 39 — 603 Sonenberg M Money W Dobans J F Lucas A und Bourque E Endocrinology 55 (1954) 709 — 604 Milman A E Moor P de und Lukens F D W Amer J Physiol 166 (1951) 354 — 605 Chaikoff I Zemel R Wrenshall G A Markowitz J und Campbell J Fed Proc 15 (1956) 33 — 606 Randle P J und Young F G J Endocrinol 13 (1956) 335 — 607a Randle P J The Hypophyseal Growth Hormone S 413 Herausgegeben von Smith R W Gaebler O H und Long C N H New York 1955 — 607b Bennett L L ebenda S 447 — 608 Randle P J Lancet 1 (1954) 441 809 — 609 Bulbrook R D und Ottaway J H J Physiol 123 (1954) 57 P J Endocrin 12 (1955) 50 — 610 Maassen A I Arch int pharmacodyn thérap 88 (1952) 434 — 611 Gaebler O H und Robinson A R Endocrinology 30 (1942) 627 — 612 Haist R E Diabetes 2 (1953) 295 — 613 Kinash B McDougall I Evans M A Bryans F L und Haist R E Diabetes 2 (1953) 112 — 614a Ottaway J H Nature 167 (1951) 1064 Brit med J 2 (1953) 35 Biochim biophysica acta 11 (1953) 443 — 614b Sirek O A und Best C H Amer J Physiol 185 (1956) 557 — 615a Kurtz M Bodo R C de Kiang S P und Anowitz A Proc Soc Exp Biol Med 76 (1951) 21 — 615b Bodo R C de Kurtz M Anowitz A und Kiang S P Amer J Physiol 163 (1950) 310 — 616 Park C R Daughaday W H Brown D H und Cornblath M Symposium on Carbohydrate Metabolism S 43 Baltimore 1952 — 617 Best C H Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology 9 (1956) 74 — 618 Campbell J Keenan H C und Best C H Amer J Physiol 126 (1939) 455 — 619a Campbell J Munroe J S Hausler H R und Davidson I W F Endocrinology 53 (1953) 549 — 619b Black K O MacDougall I Reid I und Young F G Lancet 1 (1952) 19 — 620 Haist R E Physiol Rev 24 (1944) 409 — 621a Stadie W C Haugaard N und Vaughan M J Biol Chem 200 (1953) 745 — 621b Marsh J B und Haugaard N J Clin Invest 31 (1952) 10 — 622 Park C R Brown D H Cornblath M Daughaday W H und Krahl M E J Biol Chem 197 (1952) 151 — 623 Spiros B N und Halmi N S Amer J Physiol 170 (1954) 675 Endocrinology 58 (1956) 193 — 624 Bornstein J und Park C R J Biol Chem 205 (1953) 503 — 625 Fox P P Magid E B Glassman M D und Weinstein H R Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 758 — 626 Abrams G D Baker B L Ingle D J und Li C H Endocrinology 53 (1953) 252 — 627 Bornstein J Reid E und Young F G Nature 168 (1951) 903 — 628a Cavallero C und Mosca L J Path Bact 66 (1953) 147 — 628b Cavallero C Rass clin biol 12 (1954) 18 503 Lancet 2 (1953) 1265 — 629 Foa P P Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology 9 (1956) 55 — 630 Volk B W Goldner M G und Frank Lowrey H Metabolism 4 (1955) 491 — 631 Ferner H und Tonutti E Zschr Zellforsch 38 (1953) 267 — 632 Kracht J Naturwiss 40 (1953) 607 — 633a Sonenberg M und Money W L Recent Progr Horm Res 11 (1955) 43 —

Tabelle 55 *Einteilung der Zuckerkrankheit*

Insulinmangeldiabetes	Gegenregulationsdiabetes
Leptosomer, asthenischer Habitus	Pyknischer, sthenischer Habitus
Meist unter 30 Jahren	Höheres Alter
Meist Hypotonie Vagotonie	Meist Hypertonie, Sympathicotonie
Muskelschwach — grazil	Muskulös — oft adipös
Energielos	Energisch
Insulinempfindlich	Insulinresistent
Neigung zur Ketonurie	Keine Neigung zur Ketonurie
Coma häufig, meist typisch, gute Prognose	Coma selten, meist atypisch, schlechte Prognose
Nierenschwelle normal, oft sogar herabgesetzt	Nierenschwelle oft erhöht
Häufig Areflexie	Reflexe normal
	Neigung zu Arthritis, Neuralgien, Concrementbildung und Gangrän
Pigmentarme blaue Iris	
	Hypophysäre Zeichen

steigender Hyperglykämie, Glucosurie und Acidose mit ihren Folgeerscheinungen Alle diese Symptome lassen sich durch eine Insulinbehandlung restlos beseitigen Auf der prompten Insulinansprechbarkeit beruht die gute Prognose des jugendlichen Diabetes

Wrenshall und Mitarbeiter konnten nachweisen, daß es bei jugendlichen Diabetikern schon früh zu einer Zerstörung der B Zellen und entsprechender Abnahme des Insulingehaltes des Pancreas kommt im Gegensatz zu älteren Patienten, bei denen diese Veränderungen auch im weiteren Verlaufe der Krankheit oft *ausbleiben*

Der *Gegenregulationsdiabetes* tritt meist im höheren Alter im Zeitpunkt der genitalen Involutionen beim pyknischen und sthenischen Habitus in Erscheinung Der Prototyp ist der von Young durch Injektionen von Hypophysenvorderlappenhormonen erzeugte permanente Diabetes des Tierversuches

Der Begriff der Gegenregulation stammt von Falta, der darunter die Wechsel
... nierenmark (Adrena
... erwertung ist
... m Inselorgan
antagonistischen Drüsen ausdehnt

Beim Gegenregulationsdiabetes steht eine *Überfunktion der Nebennierenrinde* im Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens Sie bewirkt das Phänomen der Glykoneogenie (S 263) Im Gegensatz zum Insulinmangeldiabetes ist die Leber maximal mit Glykogen beladen Aus den gefüllten Glykogendepots wird reichlich Zucker an das Blut abgegeben *Ein normales Pancreas ist in der Lage, die Hyperglykämie durch* vermehrte Insulinproduktion zu kompensieren, ein erbunterwertiges *wird über kurz* oder lang zum Erliegen gebracht Es kann sekundär durch Vermittlung des Blutzuckers zu einer Verschiebung der Relation zwischen A- und B Zellen zugunsten der A Zellen kommen Zunächst besteht daher kein *absoluter*, *sondern nur ein relativer* Insulinmangel, keine *anatomische*, sondern nur eine *funktionelle* und unter sachgemäßer Behandlung noch reversible Beeinträchtigung des Inselorgans *Im späteren*

Stoffwechsel der Kohlenhydrate

Klinischer Teil

Von

Ferdinand Bertram

zur Rückbildung der funktionellen Störungen kommen und damit *zum Latentwerden* des Diabetes, während bei anderen, vor allem bei ungenügender Behandlung sich noch nach Jahren ein Insulinmangeldiabetes entwickeln kann

Als besondere Form wird von manchen Autoren der „traumatische Diabetes" herausgestellt Als traumatischen Diabetes sollte man aber nur den bezeichnen der sich in unmittelbarem *Anschluß* an ein schweres Trauma der Bauchspeicheldrüse entwickelt Davon abzugrenzen ist die Zuckerkrankheit, die als Folge von Einwirkungen auf das Zentralnervensystem — *einerlei ob traumatischer oder seelischer Natur* — entsteht Diese Form sollte man besser als „neurogenen Diabetes" bezeichnen

Der *traumatische Diabetes* ist extrem selten Neun Zehntel des *Pancreas* müssen ausfallen, damit es zur Zuckerkrankheit kommen kann JOSLIN, UMBER, FALTA und auch wir haben niemals einen Fall erlebt, bei dem ein Oberbauchtrauma Ursache eines echten Diabetes gewesen ist GRAFE beschrieb einen Kranken, bei dem nach einer schweren Schußverletzung des Pancreas ein Diabetes aufgetreten sein soll *Für die Anerkennung eines traumatischen Diabetes müssen folgende Voraussetzungen gegeben sein* Vor der Verletzung darf kein Diabetes bestanden haben, der Verletzte darf familiär nicht mit Diabetes belastet sein, die Zuckerkrankheit muß in unmittelbarem Anschluß an die Schädigung (Wochen bis höchstens 3 Monate) auftreten In der Literatur sind eine Anzahl Fälle mitgeteilt worden, bei denen schwere Infekte der Bauchspeicheldrüse ursächlich eine Zuckerkrankheit bedingt haben Auch wir sahen im Anschluß an schwere akute Pancreatitiden das Auftreten eines Diabetes der sich aber in den allermeisten Fällen im Verlaufe einiger Wochen restlos zurückbildete (S 318) Bleibt der Diabetes bestehen, so erscheint es wahrscheinlich, daß ein erbunterwertiges Pancreas durch den Infekt betroffen worden ist und es sich nur um die Verschlimmerung eines bereits latent vorhandenen Leidens handelt Diese Fragen spielen in der Begutachtung eine große Rolle und sind oftmals schwierig zu beurteilen

Noch umstrittener ist der *„neurogene Diabetes"* Es ist lange bekannt, daß Schädeltraumen, Apoplexien, Hirntumoren und schwere seelische Erregungen zu einer vorübergehenden Glucosurie führen können im Sinne des „Zuckerstiches" von CLAUDE BERNARD (1851) Eine Zuckerausscheidung kann experimentell nicht nur vom Boden des vierten Ventrikels, sondern auch von allen möglichen *Zentralorganen (Hypothalamus* und höher gelegene sympathische Ganglien), aber auch von peripheren Nervencentren ausgelöst werden Die Angaben darüber sind recht widersprechend

Bleibt nach cerebralen Insulten ein echter Diabetes bestehen, so kann man, nach den allgemeinen Erfahrungen, einen causalen Zusammenhang dennoch ablehnen da selbst schwere Zerstörungen wichtiger Hirncentren nicht zum Diabetes führen (S 291) und die Beobachtungen der beiden letzten Kriege an Hirnverletzten keine Häufung von Diabetes erkennen ließen (JOSLIN, BODECHTEL, TÖNNIES u a) Dasselbe gilt für schwere seelische Traumen Man sollte endlich damit aufhören, immer wieder den einen Hund von STRIECK und den einen unter 50 Affen von RANSON, bei denen experimentell durch Verletzungen des Zwischenhirns angeblich ein Diabetes erzeugt wurde, heranzuziehen und sich vor Augen halten, daß Tausende von Hirnverletzten und Millionen von durch den Bombenterror seelisch schwerst belasteten Menschen nicht diabetisch geworden sind Es kann nicht genügend betont werden, daß Tierversuche keine Rückschlüsse auf die Pathogenese des menschlichen Diabetes gestatten, vor allem auch, weil sich bei Haustieren gelegentlich ein Diabetes spontan entwickeln kann (RICKETTS und Mitarbeiter, 1953) Falls das Manifestwerden einer

Diabetes mellitus

Erklärungen und Deutungen der Vorgänge des Stoffwechsels, die heute als bewiesene Tatsachen imponieren, können morgen durch neue Erkenntnisse der Physik und Chemie umgestoßen werden. Diese Voraussage THANNHAUSERS in der ersten Auflage dieses Buches ist besonders für die Zuckerkrankheit in weitestem Umfang eingetroffen. Die ungeahnte Entwicklung der physiologischen Chemie und der Lehre von den Vitaminen und Hormonen und nicht zuletzt das Massenexperiment der Kriegs- und Nachkriegshungerjahre haben in vieler Hinsicht gegenüber früheren Ansichten zu entgegengesetzten Auffassungen geführt. Viele Probleme harren noch ihrer Lösung, insbesondere auf dem Gebiet der diabetischen Spätschäden, die heute die Prognose der Zuckerkrankheit wesentlich mitbestimmen.

Im Sinne THANNHAUSERS werden wir versuchen, uns auf bewiesene Anschauungen zu beschränken und Hypothesen nur soweit zu berücksichtigen, als sie geeignet sind, uns neue Anregungen zu vermitteln. Angesichts des unübersehbar gewordenen Schrifttums ist es nur noch möglich, zusammenfassende Werke und besonders wichtige neuere Einzelarbeiten anzuführen.

Pathogenese des Diabetes mellitus

Die Zuckerkrankheit stellt eine auf erblicher Basis entstandene chronische Erkrankung des gesamten endokrinen Systems und des mit ihm eng gekoppelten vegetativen Nervensystems dar. Im Mittelpunkt steht jedoch in jedem Fall eine Dysfunktion des Inselorgans der Bauchspeicheldrüse. Durch Vermittlung des Blutzuckers treten alle anderen den Kohlenhydratstoffwechsel regulierenden endokrinen Drüsen mit dem Pancreas in Beziehung. Der Diabetes mellitus ist damit im weiteren Sinne eine Regulationskrankheit, wobei der Nebennierenrinde eine besondere Bedeutung zukommen dürfte (S. 261).

Die *zentrale Stellung des Inselorgans* in der Pathogenese der Zuckerkrankheit ist — neben klinischen und experimentellen Forschungen — neuerdings durch die morphologischen Untersuchungen von FERNER bestätigt worden. Danach gibt es keinen permanenten Diabetes — auch keinen experimentellen — ohne Verschiebung des insulären Zellbildes nach der Seite der glucagonproduzierenden A-Zellen. Für die Beurteilung der Stoffwechselvorgänge kann dahingestellt bleiben, ob es sich bei diesen Veränderungen um eine absolute Vermehrung der A-Zellen bei quantitativ nicht veränderten B-Zellen (Gegenregulationsdiabetes) oder um eine infolge von Zerstörung der B-Zellen nur relative Vermehrung der A-Zellen handelt (Insulinmangeldiabetes).

Von großer Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel ist das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-System. Seine Bedeutung für die alimentäre Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels wird bei der Besprechung der Funktionsprüfungen des Inselorgans (S. 2[illegible]9) auseinandergesetzt. Abbildung 60 gibt eine Übersicht der Regulationen dieses wichtigen Schaltsystems.

1 Thannhausers Lehrbuch

Linie die Art der Ernährung), organische Veranderungen der innersecretorischen Drusen (Tumoren, Traumen, Blutungen) und seelische Belastungen (S 294)

Die Zuckerkrankheit ist auf der ganzen Welt im Zunehmen begriffen Dafur kommen verschiedene Grunde in Frage Die Diagnostik wurde immer weiter verbessert Die Menschen werden alter und erreichen das Hauptmanifestationsalter der Zuckerkrankheit (5 —6 Jahrzehnt) Das Leben jugendlicher Zuckerkranker wird durch die neuzeitliche Behandlung betrachtlich verlängert Die Hauptursache liegt aber in [illegible]

Einwirkungen, denen in zunehmendem Maße schon Generationen von Menschen ausgesetzt sind

Mit *Erhohung des Lebensstandards* erfolgt zwangsweise eine Abwendung von der bodenstandigen Ernahrung Zunahme des Verbrauches von tierischem Eiweiß und Fett bei einer Einschrankung des Kohlenhydratverzehrs sowie eine Verarmung der Nahrung an Vitaminen und Mineralstoffen Nach Himsworth ist der Fettverzehr bei fast allen Kulturvolkern in den letzten zwei bis drei Dezennien um ungefahr 40% angestiegen Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß dieser Tatsache fur die Zunahme des Diabetes und seiner Komplikationen eine entscheidende Rolle zukommt (S 329) Den besten Beweis fur die Richtigkeit dieser Auffassungen haben die *Hungerjahre* in Deutschland gebracht, in denen die Diabetesmorbidität um 40% sank

Die *Fettsucht* hat einen fordernden Einfluß auf die Manifestation der Zuckerkrankheit Vermehrte Nahrungsaufnahme steigert den Insulinverbrauch und kann spater zum Versagen des B Zellen Systems fuhren (S 289, Abb 60) 50—60% aller Zuckerkranken sind adipos

Zweifelsohne ist eine weitere wichtige Ursache fur die Zunahme der Zuckerkrankheit die mangelnde korperliche Betatigung, im wesentlichen begunstigt durch die bequemen Beforderungsmittel Diabetes mellitus findet sich gehauft bei Menschen mit sitzender Lebensweise Fruher war die Zuckerkrankheit bei der ländlichen Bevolkerung seltener als bei der städtischen, jedoch hat sich dieser Unterschied heute weitgehend ausgeglichen

Als diabetesmanifestierende Faktoren seien weiter genannt Vitamin und Mineralstoffmangel, Alkoholabusus sowie der Mißbrauch von anderen Genußmitteln und von Medikamenten Über die Auslosung der Zuckerkrankheit durch Schwangerschaft ist in dem entsprechenden Abschnitt nachzulesen

Ob andere verschiedenartige Einwirkungen auf den Organismus (Infekte, Traumen u a) geeignet sind, den Vorstellungen von Selye entsprechend, uber eine vermehrte Corticoidproduktion der Nebennierenrinde einen Diabetes mellitus zu manifestieren ist fraglich

Rassenunterschiede haben keine Bedeutung Wandernde Volker passen sich bezuglich der Morbidität an Diabetes den Gastländern an, soweit sie deren Lebensgewohnheiten annehmen So findet man z B Zuckerkrankheit bei den Negerstammen Afrikas selten, wahrend sie bei den Negern in den USA genau so oft vorkommt wie bei der einheimischen Bevolkerung

Einen *conjugalen Diabetes* gibt es nicht R Schmidt fand unter 2320 Fallen 20 bei denen beide Ehepartner an einem Diabetes erkrankten Die Laienansicht daß der Diabetes eine ansteckende Krankheit sei, ist energisch zuruckzuweisen

Diabetes mellitus

„Erklärungen und Deutungen der Vorgänge des Stoffwechsels, die heute als bewiesene Tatsachen imponieren, können morgen durch neue Erkenntnisse der Physik und Chemie umgestoßen werden." Diese Voraussage THANNHAUSERS in der ersten Auflage dieses Buches ist besonders für die Zuckerkrankheit in weitestem Umfang eingetroffen. Die ungeahnte Entwicklung der physiologischen Chemie und der Lehre von den Vitaminen und Hormonen und nicht zuletzt das Massenexperiment der Kriegs- und Nachkriegshungerjahre haben in vieler Hinsicht gegenüber früheren Ansichten zu entgegengesetzten Auffassungen geführt. Viele Probleme harren noch ihrer Lösung, insbesondere auf dem Gebiet der diabetischen Spätschäden, die heute die Prognose der Zuckerkrankheit wesentlich mitbestimmen.

Im Sinne THANNHAUSERS werden wir versuchen, uns auf bewiesene Anschauungen zu beschränken und Hypothesen nur soweit zu berücksichtigen, als sie geeignet sind, uns neue Anregungen zu vermitteln. Angesichts des unübersehbar gewordenen Schrifttums ist es nur noch möglich, zusammenfassende Werke und besonders wichtige neuere Einzelarbeiten anzuführen.

Pathogenese des Diabetes mellitus

Die Zuckerkrankheit stellt eine auf erblicher Basis entstandene chronische Erkrankung des gesamten endokrinen Systems und des mit ihm eng gekoppelten vegetativen Nervensystems dar. Im Mittelpunkt steht jedoch in jedem Fall eine Dysfunktion des Inselorgans der Bauchspeicheldrüse. Durch Vermittlung des Blutzuckers treten alle anderen den Kohlenhydratstoffwechsel regulierenden endokrinen Drüsen mit dem Pancreas in Beziehung. Der Diabetes mellitus ist damit im weiteren Sinne eine Regulationskrankheit, wobei der Nebennierenrinde eine besondere Bedeutung zukommen dürfte (S. 261).

Die *zentrale Stellung des Inselorgans* in der Pathogenese der Zuckerkrankheit ist — neben klinischen und experimentellen Forschungen — neuerdings durch die morphologischen Untersuchungen von FERNER bestätigt worden. Danach gibt es keinen permanenten Diabetes — auch keinen experimentellen — ohne Verschiebung des insulären Zellbildes nach der Seite der glucagonproduzierenden A-Zellen. Für die Beurteilung der Stoffwechselvorgänge kann dahingestellt bleiben, ob es sich bei diesen Veränderungen um eine absolute Vermehrung der A-Zellen bei quantitativ nicht veränderten B-Zellen (Gegenregulationsdiabetes) oder um eine infolge von Zerstörung der B-Zellen nur relative Vermehrung der A-Zellen handelt (Insulinmangeldiabetes).

Von großer Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel ist das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-System. Seine Bedeutung für die alimentäre Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels wird bei der Besprechung der Funktionsprüfungen des Inselorgans (S. 299) auseinandergesetzt. Abbildung 60 gibt eine Übersicht der Regulationen dieses wichtigen Schaltsystems.

noch Fructose Am häufigsten wird die polarimetrische Methode verwandt Sie beruht darauf, daß Glucose (Dextrose) die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts dreht Fructose (Laevulose) dreht nach links und kann die Bestimmung deshalb stören

Die Zuckerausscheidung im Harn ist weitgehend vom Verhalten der Nieren abhängig Als *Nierenschwelle* für den Zucker bezeichnet man den Blutzuckerwert, bei dem gerade eben Zucker in den Harn übertritt Sie liegt beim gesunden Menschen ziemlich konstant bei einem Blutzucker um 180 mg% Beim Zuckerkranken kann die Nierenschwelle, sogar bei demselben Menschen, schwanken Beim Insulinmangeldiabetes des Jugendlichen ist sie oftmals erniedrigt, beim älteren Zuckerkranken erhöht Die Nierenschwelle kann verändert werden durch Infekte (S 323), Medikamente, Nierenkrankheiten u a Im diabetischen Coma kann sich die Niere sowohl gegen die Zucker- als auch gegen die Ketonkörperausscheidung vollkommen abdichten" (S 325)

Es gibt auch Harnzuckerausscheidungen ohne eine entsprechende Erhöhung des Blutzuckers Man findet sie gelegentlich bei jugendlichen, asthenischen und neuropathischen Menschen als Ausdruck einer herabgesetzten Nierenschwelle für Glucose Diesen Zustand bezeichnete man früher als „*renalen Diabetes*" oder „*Diabetes innocens*", heute spricht man von einer „*extrainsulären Reizglucosurie*", da das Inselorgan des Pancreas intakt ist Man nimmt an, daß die Veränderungen durch Rückresorptionsstörungen in den Tubuli verursacht werden, wobei unter Umständen auch Einflüsse der Nebennierenrinde wirksam sind Zuweilen läßt sich die Glucosurie, die meist gering ist, in seltenen Fällen aber auch höhere Werte erreichen kann, durch Nebennierenrindenhormone und Lactoflavin vermindern oder beseitigen

Die extrainsulären Reizglucosurien stellen eine Anomalie, jedoch keine Krankheit dar Die Arbeitsfähigkeit der Patienten ist nicht herabgesetzt Die Auffassungen über mögliche Beziehungen zum Diabetes mellitus sind geteilt JOSLIN lehnt derartige Zusammenhänge ab Andere Autoren stimmen mit uns überein, daß — wenn auch sehr selten — Übergänge von renalem in echten Diabetes vorkommen Das hereditäre Moment spielt auch bei den extrainsulären Glucosurien eine Rolle Gelegentlich kommen beide Formen der Zuckerausscheidung in derselben Familie vor Manchmal findet man auch Mischformen des echten und renalen Diabetes

Die Diagnose der extrainsulären Reizglucosurie stützt sich auf das Fehlen jeglicher diabetischen Symptome, auf den völlig normalen Ablauf einer Traubenzuckerbelastung als Beweis für ein gut funktionierendes Inselorgan und auf die in der Regel anzutreffende Unabhängigkeit der Glucosurie von der Nahrungs und Insulinzufuhr Etwa 2% der Glucosurien haben extrainsulären Ursprung Unter den seelischen Einwirkungen des Kriegsgeschehens sah man sie häufiger (BERTRAM, GRAFE, LAWRENCE u a)

In der angelsächsischen Literatur wird teilweise zwischen einer renalen und pseudorenalen Glucosurie unterschieden und diese Einteilung zur Möglichkeit eines Überganges der extrainsulären Glucosurie in einen echten Diabetes mellitus in Beziehung gesetzt Wir glauben jedoch nicht, daß angesichts des bislang vorliegenden Untersuchungsmaterials eine solche Unterteilung gerechtfertigt ist

Eine besondere Behandlung der Anomalie ist nicht erforderlich, jedoch ist die dauernde ärztliche Überwachung der Patienten notwendig Sehr starken Kohlenhydratverzehr sollte man verbieten Das Auftreten von Acidosen berechtigt nicht zur Insulinbehandlung, sie schwinden von selbst

Auch bei Nebennierenmarktumoren — den Phäochromocytomen — kann sich in seltenen Fällen ein echter Diabetes entwickeln. Auf Grund der vermehrten Adrenalinausschüttung treten vorübergehend Hyperglykämien und Glucosurien auf, die nichts mit einem Diabetes zu tun haben; bei einem Teil der Fälle kommt es aber infolge einer durch das Adrenalin ausgelösten vermehrten ACTH-Abgabe bei erbl. unterwertigem Pancreas zu echtem Diabetes mellitus. Während der Pubertät, vor allem aber im Klimakterium, kommt es zu einem gehäuften Auftreten der Zuckerkrankheit. Menstruation und Schwangerschaft verschlimmern sie (S. 318 u. 320).

Das *Zwischenhirn* ist in seiner ursächlichen Bedeutung für die Entstehung des Diabetes mellitus *überschätzt* worden. Es ist bekannt, daß nach einer operativen Entfernung dieser Region oder nach schweren destruktiven Veränderungen durch Verletzungen, Tumoren, Blutungen, Infekte (Tönnies, Bodechtel, Luft u. a.) Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels durchweg ausbleiben. Das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-System ist lediglich eine Schaltstelle für Impulse, die einerseits vom Zentralnervensystem und andererseits von der Peripherie kommen. Eine Fehlschaltung bedingt noch keine Krankheit. Zur Krankheit kommt es im allgemeinen nur dann, wenn untergeordnete endokrine Drüsen nicht mehr in der Lage sind, diese Fehlsteuerungen zu kompensieren. Störungen der Korrelationen können eine Zuckerkrankheit auslösen, sind aber niemals die Ursache. In der Leber erfolgt die Bildung von Traubenzucker aus Glykogen auf Grund einer autochthonen Regulation, die von humoralen und nervösen Impulsen unabhängig ist (Soskin).

Pathogenetische Einteilung der verschiedenen Diabetesformen

Früher hat man einen „mageren" und „fetten" Diabetes grundsätzlich voneinander getrennt und für die erste Form eine ererbte Minderwertigkeit des Inselorgans angenommen, für die zweite ein Selbstverschulden des Kranken infolge einer übermäßigen Nahrungszufuhr. Heute wissen wir, daß in jedem Fall eine ererbte Minusvariante des Pancreas eine Rolle spielt. Klinisch empfiehlt es sich, an den beiden großen Gruppen des *Insulinmangeldiabetes* und des *Gegenregulationsdiabetes* festzuhalten, wenn es zwischen beiden Formen auch fließende Übergänge gibt.

Die Symptomatologie der beiden Gruppen zeigt Tabelle 55, die in Anlehnung an eine ältere Klassifizierung von Schmidt und Lorant zusammengestellt wurde. Bei dieser Einteilung kommt nach Falta der Insulinempfindlichkeit eine besondere Bedeutung zu. Beim Insulinmangeldiabetes steht die Pancreasinsuffizienz allein im Mittelpunkt des klinischen Bildes, beim Gegenregulationsdiabetes kommen Ausfallserscheinungen anderer endokriner Drüsen hinzu.

Der *Insulinmangeldiabetes* tritt bevorzugt im jugendlichen Alter und bei leptosomem, asthenischem Habitus auf. Man findet ihn aber auch bei älteren Menschen. Er beruht auf einem absoluten Insulinmangel und ähnelt in seiner klinischen Symptomatologie am meisten dem Diabetes des pancreatektomierten Tieres und dem experimentell erzeugten Alloxandiabetes (S. 290). Das Vorhandensein der glucagonproduzierenden, insulinantagonistischen A-Zellen erklärt, warum beim menschlichen Insulinmangeldiabetes weit größere Insulinmengen erforderlich sind als beim experimentellen Diabetes nach totaler Entfernung des Pancreas. Beim Alloxandiabetes sind sämtliche B-Zellen zerstört, die A-Zellen erhalten. Folgen des Insulinmangels sind die Unfähigkeit, Traubenzucker zu verbrennen, und damit ein fortgesetzter Glykogenschwund in Leber und Muskulatur (S. 282). Dadurch kommt es zu an-

die mobilisierte Insulinmenge bei intaktem Inselapparat überschießend ist kommt es im weiteren Verlauf der Belastung zu einer Unterschreitung des Ausgangswertes (III) Dadurch wiederum wird eine Adrenalinsecretion der Nebennieren hervorgerufen die bewirkt, daß der Blutzucker nach vier bis fünf Stunden schließlich wieder die Ausgangshöhe erreicht Nach Gaede, Ferner und Kastrup ist die Regulation des Blutzuckers allein schon durch die beiden Hormone des Inselorgans möglich Sie betrachten das A Zellen Hormon und nicht das Adrenalin als den eigentlichen Gegenspieler des Insulins Glucagon dient der Feinregulierung, d h der Aufrechterhaltung eines mittleren optimalen Funktionsniveaus, während das Adrenalin im Sinne der Notfallsreaktion von Cannon, auch ohne Mitwirkung des HVL als Abwehrorgane eingreift Während des Blutzuckeranstieges ist Glucagon im Verlauf des Abfalles Insulin im Blut nachweisbar (Bürger)

In der Höhe des Blutzuckeranstiegs (I), der Schnelligkeit des Abfalls (II) und dem Grad der Unterschreitung des Ausgangswertes (III) besitzen wir Kriterien für die Leistungsfähigkeit des Inselorgans

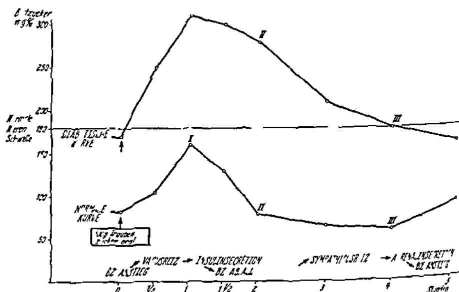


Abb 61 *Die Glucosebelastungskurve eines Gesunden und eines Diabeteskranken*

Während der Belastungen muß zur Ermittlung der Nierenschwelle (S 299) der Urin fortlaufend quantitativ auf Zucker untersucht werden (wozu während der ersten zwei Stunden möglichst bei jeder Blutentnahme Urin zu lassen ist)

Beim Zuckerkranken bei dem je nach der Schwere der Krankheit der Nüchternblutzucker bereits erhöht ist steht Insulin nur in ungenügenden Mengen zur Verfügung Deshalb steigt der Blutzucker nach Traubenzuckerzufuhr auf sehr viel höhere Werte an als beim Normalen und kehrt erst verspätet zum Ausgangswert zurück Die Größe der Abweichungen von der Norm ist ein Maß für die Schwere der Stoffwechselstörung Im Harn werden je nach der Höhe der Nierenschwelle entsprechende Zuckermengen ausgeschieden

Verlauf kann es auch zu irreparablen Schädigungen der B-Zellen kommen, so daß sich aus einem Gegenregulations- ein Insulinmangeldiabetes entwickelt. Parallel gehend mit der Glykoneogenie können sich Störungen anbahnen, die den Beginn späterer Veränderungen an allen möglichen Organen und am Kapillarsystem des Augenhintergrundes (S. 310) und der Nieren (S. 313) bilden.

Die Symptomatologie des Gegenregulationsdiabetes zeigt *viele Züge anderer endokriner Störungen*. Von besonderer Wichtigkeit sind hypophysäre Zeichen (BARTELHEIMER), die teils in abortiver, teils in voll ausgeprägter Form vorkommen können.

Folgende Symptome können als Zeichen hypophysärer Störungen aufgefaßt werden: proportionierter Riesenwuchs bei Jugendlichen, acromegale Veränderungen bei Erwachsenen, Hypertonie, bläulichrote Striaebildungen, röntgenologisch faßbare Veränderungen der Sella turcica, Hyperostosis frontalis interna, Osteoporose und gelegentlich heterosexuelle Merkmale in Form von virilem Haaransatz bei der Frau und femininem beim Mann.

Auch Funktionsstörungen anderer endokriner Drüsen können den Gegenregulationsdiabetes begleiten: Hyperthyreosen bis zum voll ausgebildeten Morbus Basedow, Überfunktionszustände der Nebennierenrinde, einhergehend mit vermehrter Ausscheidung von Corticoiden im Harn (wobei jedoch immer der Verdacht auf ein Nebennierenrindenadenom besteht). Störungen der Sexualdrüsen finden sich als Ausdruck einer allgemeinen endokrinen Dysregulation.

Auf die Diabetesformen, die infolge primärer Krankheiten der Hypophyse oder Nebenniere entstehen können, wurde bereits hingewiesen (S. 290).

Störungen von Seiten des Zentralnervensystems hat BARTELHEIMER als Sondergruppe unter dem Namen *mesencephaler Fehlsteuerungsdiabetes* zusammengefaßt. Dieser Ausdruck ist nicht besonders glücklich gewählt, da er zu der Auffassung verleiten könnte, daß für den Diabetes Schädigungen des Zentralnervensystems, insbesondere des Zwischenhirns, primär verantwortlich sind (s. traumatischer Diabetes S. 291).

Von manchen Autoren werden Insulinmangel- und Gegenregulationsdiabetes als pathogenetisch verschiedene Krankheitsbilder betrachtet. Das erscheint schon deshalb unwahrscheinlich, weil sich bezüglich der Erblichkeit (S. 295) keine Unterschiede ergeben, auch geht letzten Endes jeder Diabetes mit Veränderungen des gesamten endokrinen Systems einher. 87% der jugendlichen Zuckerkranken sind vor Beginn ihrer Krankheit größer als gleichaltrige stoffwechselgesunde Kinder. Sie zeigen verstärkte Knochenentwicklung einschließlich der Zähne und eine überdurchschnittliche Intelligenz.

JOSLIN, KATSCH u. a. nehmen an, daß es sich dabei um hormonale Wachstumsimpulse hypophysärer Genese handelt, die, wenn die gegenregulatorischen Kräfte schwinden, bei Jugendlichen gelegentlich auch bei älteren Menschen schnell, d. h. in Tagen bis Wochen, zu Schädigungen der B-Zellen und damit zum Insulinmangeldiabetes führen. MOHNIKE spricht von einer schnellen „Metamorphose". Daß eine besonders hochgradige Erbminderwertigkeit der Inselzellen eine Rolle spielt, ist möglich, aber nicht bewiesen. Beim Gegenregulationsdiabetes der älteren Menschen bleiben die Gegenregulationen länger bestehen. Hier liegt wahrscheinlich anfangs nur eine funktionelle Beeinträchtigung der Relation zwischen A- und B-Zellen vor. Die Zerstörung der B-Zellen kann ganz ausbleiben oder erst später erfolgen, d. h. die Metamorphose zieht sich über viele Jahre hin. Unter frühzeitiger sachgemäßer Behandlung kann es

Ein Diabetes liegt vor, wenn der zweite Kurvengipfel höher ist als der erste. Diese Methode hat nur orientierende Bedeutung.

In manchen Fällen, vor allem solchen mit starker vegetativer Labilität, haben sich Belastungsproben mit Kohlenhydraten, die langsamer zur Resorption gelangen, bewährt. Wir benutzen dafür die *Weißbrot-Belastung*. Nach der Nüchternblutzuckerbestimmung erhält der Patient 25 g Weißbrot, nach einer Stunde 50 g, nach zwei Stunden 75 g und nach drei Stunden 100 g. Eine halbe oder eine Stunde nach jeder Brotzufuhr werden Blutzucker und, soweit möglich, Harnzucker bestimmt. Die langsame wiederholte Beanspruchung bringt jedes diabetische Inselorgan zur Erschöpfung. Beim Gesunden zeigt der Blutzuckerverlauf eine leichte Wellenform, überschreitet aber niemals Werte von 160 mg% und kehrt am Ende auf den Ausgangswert zurück. Beim Diabetiker steigt er nach jeder Weißbrotgabe auf immer höhere Werte an.

Die diabetische *Acidose* wird in der Hauptsache durch die sogenannten *Ketonkörper* hervorgerufen, zu deren Nachweis in der Klinik im allgemeinen die bekannten Proben für Aceton nach LEGAL und für Acetessigsäure nach GERHARDT genügen. Nur im schweren diabetischen Coma, in dem sich die Nieren gegen die Ausscheidung der Ketonkörper abdichten können (S. 325), sind direkte chemische Bestimmungen im Blut unerläßlich. Die Normalwerte betragen für das „Gesamtaceton" (Acetessigsäure + Aceton) 1,3—2,5 mg%, für die β-Oxybuttersäure 2,5—6 mg%.

Es ist wichtig zu wissen, daß die Ketonkörper nicht pathognomonisch für die Zuckerkrankheit sind. Sie treten stets dann auf, wenn aus irgendwelchen Gründen das Muskelglykogen verbraucht ist (im Hunger, bei ausschließlicher Fetternährung (S. 329), beim Säugling, in der Schwangerschaft, bei Fieber, Intoxikation u. a.). Auf die Bedeutung der Ketonkörper und die Gefahren der Acidose für die Entstehung des Comas, aber auch für die Spätkomplikationen wird in den entsprechenden Kapiteln eingegangen.

Eine immer größere Bedeutung, vor allem im Zusammenhang mit den Spätkomplikationen, kommt Serienuntersuchungen der *Eiweiß-* und *Eiweißlipoidfraktionen* im Serum zu. Im allgemeinen nimmt man an, daß der unkomplizierte Diabetes mellitus normale Bluteiweißverhältnisse zeigt (Literatur bei ANTWEILER). Bei dekompensierter Stoffwechsellage findet sich Verminderung des Gesamteiweiß und des Albumingehaltes. *Schwere Veränderungen sieht man bei den Spätkomplikationen* im Sinne einer verminderten α_2-Globulinfraktion, auch wenn keine Leberschäden vorliegen (FUHR und MEINECKE). Besonders aufschlußreich können Bestimmungen der Lipoidelektrophorese sein (S. 313). Normalerweise findet man die Lipoide vorwiegend in der β-Globulinfraktion, zum geringeren Teil in der Nähe der α-Globuline. Beim Diabetiker mit verwahrlostem Stoffwechsel findet man eine Vermehrung der schnell wandernden α_1-Lipoproteine, bei der diabetischen Nephropathie der langsam wandernden β-Lipoproteine, im Coma sind alle elektrophoretischen Lipoproteinfraktionen erhöht. Diese Veränderungen können sich bei sachgemäßer Behandlung des Diabetes zurückbilden.

Neben der besprochenen pathogenetischen Einteilung pflegt man die Zuckerkrankheit auch nach dem *Schweregrad* zu unterteilen. Dabei wird teilweise die Höhe des Blutzuckers, teils auch die Urinzuckerausscheidung oder die Ketonkörperbildung zugrunde gelegt. JOSLIN und GRAFE gründen die Einteilung auf den Insulinverbrauch. JOSLIN bezeichnet einen Diabetes als leicht bei einem Insulinbedarf bis 10 E täglich

Zuckerkrankheit zeitlich mit einem Trauma zusammenfällt muß vom Standpunkt der Versicherungsmedizin die oft sehr schwierige Frage geklärt werden ob das Ereignis im Sinne einer vorzeitigen Manifestierung eines bisher latenten Diabetes als entschädigungspflichtig zu bewerten ist

Ätiologie des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine *Erbkrankheit* Die diabetische Erbanlage ist von wenigen einzelten Ausnahmen abgesehen (Bronzediabetes Diabetes nach Pancreaszerstorung) letztlich die Ursache der Krankheit Die Verbreitung der diabetischen Erbanlage beim Menschen ist wesentlich großer als im allgemeinen angenommen wird da es nicht in allen Fällen zur Manifestation kommt Ob sich bei erbunterwertigem Pancreas bereits von vornherein ein anatomisches Substrat im Sinne einer Verschiebung der Relation zwischen A und B Zellen nachweisen laßt ist nicht bekannt Der Diabetes wird *recessiv vererbt* ein dominanter Erbgang kann oft vorgetäuscht werden Der Nachweis der Erblichkeit laßt sich nur bei einem Teil der Zuckerkranken erbringen Die Ursache hierfur liegt im wesentlichen darin daß bei den anamnestisch negativen Fallen häufig Angehorige verstarben bevor ein Diabetes manifest geworden war

Naunyn konnte bereits bei 18% seiner Falle Umber später bei 25 bis 27% Erblichkeit nachweisen

Mit genauerer Kenntnis der Familienanamnese erhoben sich die Zahlen Unter Heranziehung von Pancreasfunktionsprufungen lagen sie nach Pannhorst bei 65% Joslin konnte bei 60% seiner diabetischen Kinder die langer als zwanzig Jahre lebten Erblichkeit nachweisen Bei eineiigen Zwillingen erkranken immer beide bei zweieiigen ist die Wahrscheinlichkeit daß beide erkranken nicht großer als bei gewohnlichen Geschwistern Then Bergh fand daß bei diabetischen Zwillingen nach dem 43 Jahr beide manifest krank waren und zwar immer in der gleichen Weise bezuglich Schwere Acidoseneigung Komplikationen u a In der Erblichkeit bestehen keine Unterschiede zwischen dem Insulinmangel und dem Gegenregulationsdiabetes Es gibt viele Beobachtungen bei denen in der ersten Generation die Krankheit im hohen Alter als harmloser Altersdiabetes in der zweiten in mittleren Jahren in der Form eines Gegenregulationsdiabetes und in der dritten beim Kind als Insulinmangeldiabetes festgestellt wurde Lukens spricht von einer Anteposition und bezeichnet die fruhere Manifestation des Diabetes in der jeweils jungeren Generation als eine Selbstreinigung der Natur mit dem Ergebnis daß die Krankheit schließlich in die *praenatale Phase fällt* d h intrauterin ablauft *Dabei handelt* es sich allerdings nicht um eine strenge Gesetzmäßigkeit

Es sei nochmals betont daß bei Vorliegen eines erbunterwertigen Pancreas sich nicht in jedem Falle ein Diabetes entwickeln muß Die Zuckerkrankheit stellt also kein unentrinnbares Schicksal dar Von Interesse sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen von John Er beobachtete 54 Falle bei denen mittels der ublichen Belastungsproben (S 299) ein latenter Diabetes festgestellt worden war Nur in 60% der Fälle kam es — meist nach exogenen Einwirkungen — innerhalb von einem bis funfundzwanzig Jahren zu einer manifesten Zuckerkrankheit

Als *auslosende Momente* — nicht ursächliche — konnen zahlreiche exogene und endogene Faktoren eine Rolle spielen Hierzu gehören Umweltfaktoren (in erster

nur im Pancreas, sondern auch außerhalb z B in der Magenschleimhaut und im Duodenum vorkommen sollen, wo ebenfalls Glucagon nachgewiesen wurde (SUTHERLAND und DE DUVE)

Im allgemeinen sind die pathologisch-anatomischen Befunde beim Diabetes spärlich und uneinheitlich Macroskopisch vermißt man in 50% der Fälle Veränderungen am *Pancreas*, bei den übrigen findet man Atrophie und gelegentliche Konsistenzvermehrung als Folge einer Vermehrung des Zwischenbindegewebes (Cirrhose) und bei älteren Diabetikern oft Fettdurchwachsungen Verschlußsteine des Ductus pancreaticus und Pancreascarcinome spielen bei der Diabetesentstehung nur ausnahmsweise eine Rolle



Abb 63 *Zellbild der Langerhansschen Inseln beim Normalen (oben) und beim Diabeteskranken (unten)* Vermehrung der A Zellen (schwarz) bei Diabetes (Formol, Gefrierschnitt 15 Gros-Schultze, Vergrößerung 300mal, verkleinert auf $^2/_3$) (Aus FERNER Das Inselsystem des Pankreas, Stuttgart 1952)

Diagnose des Diabetes mellitus

Als *Frühsymptome* der Zuckerkrankheit sind zu nennen Pyodermien Neuritiden, Pruritus Balanitis Gingivitis Furunkulose schlecht heilende Wunden Nachlassen der Libido Bei Frauen können schon Jahre und Jahrzehntelang prädiabetische Symptome in Form von Schwangerschaftskomplikationen und typischen Veränderungen an den Foeten einer Diabetesmanifestation (S 319) vorausgehen

Die *klinischen Symptome* sind Folgen der intermediären Stoffwechselstörung Zucker im Harn wird oft durch Zufall entdeckt ohne daß sonstige Zeichen der Erkrankung zu bestehen brauchen (Untersuchungen für Lebensversicherungen für Militärtauglichkeit u a) Zu den ersten Symptomen eines manifesten Diabetes gehört der starke Durst (Polydipsie) Es kommt zur Polyurie und oftmals zu quälenden Nykturien Der wasserklare Urin zeigt ein hohes spezifisches Gewicht parallel der in ihm enthaltenen Zuckermenge Die Patienten nehmen trotz normaler oder übernormaler Nahrungszufuhr stark an Gewicht ab Mit beginnender Acidose kommt eine starke Mattigkeit hinzu Schwere Symptome können sich langsam entwickeln können aber auch ganz plötzlich ohne ernstere Vorboten auftreten und falls die Diagnose nicht gestellt wird zum Tode führen Gelegentlich kann die Zuckerkrankheit akut mit einem Coma beginnen z B ausgelöst durch Infekte oder eine Schwangerschaft Derartige Fälle dürfen prognostisch nicht ungünstiger beurteilt werden als solche bei denen sich die Erkrankung langsam entwickelt

Die Diagnose des Diabetes wird meistens durch die *Untersuchung auf Harnzucker* gestellt Bei gewöhnlicher Ernährung treten beim Gesunden immer nur Spuren von Kohlenhydraten im Urin auf Sie sind so gering daß sie sich mit den gebräuchlichen Methoden (Trommersche oder Nylandersche Probe) nicht nachweisen lassen Erst nach Genuß excessiver Zuckermengen kann es auch beim Gesunden einmal zur Glucosurie kommen Die Grenzwerte dieser Zuckermengen liegen beim Trauben Rohr und Fruchtzucker bei 150—200 g beim Milchzucker bei 120 g und bei der Galactose bei 20 g Die Zuckerausscheidung nach übermäßigem Kohlenhydratverzehr setzt nach $^1/_2$—1 Stunde ein und dauert mehrere Stunden

Für die Beurteilung der Zuckerkrankheit genügt die Untersuchung einer einmalig gelassenen Harnportion nicht Man muß feststellen wieviel Zucker bei bekannter Kohlenhydratzufuhr den Organismus nutzlos wieder verläßt Dazu benötigt man einen 24 Stunden Harn Zu seiner Gewinnung wird in der Praxis der morgens nach dem Aufstehen gelassene Harn verworfen und dann aller Harn einschließlich der am nächsten Morgen gelassenen Portion gesammelt und vereinigt Bei heißer Witterung empfiehlt es sich dem Gefäß für Sammelurin einige Tropfen Chloroform zuzusetzen Zur Berechnung der Zuckerausscheidung müssen die Harnmenge und der prozentuale Zuckergehalt bestimmt werden (z B 1200 cm³ 1 2% = 14 4 g Zuckerausscheidung)

Der *qualitative Zuckernachweis* im Urin geschieht durch Reduktionsproben die darauf beruhen daß alle Monosaccharide in alkalischer Lösung gewisse Metallionen reduzieren Auch in zuckerfreiem Urin können diese Proben positiv ausfallen wenn vorher Antipyretica Salicylsäure Pyramidon Campher Terpentin Rhabarber Sennespräparate u a verabfolgt wurden *Quantitativ* kann man Zucker durch die, in der Praxis wenig verwendeten Gärungsproben nachweisen Außer Glucose vergärt

Arteriosklerose bei Diabetes mellitus

Die Angaben über die Mortalität an arteriosklerotischen Erkrankungen schwanken je nach den Lebens- und Ernährungsbedingungen. In Ländern mit fettarmer Ernährung und in Armutsgebieten ist die Morbidität am geringsten (DOCK, MORRISON u. a.). In den Vereinigten Staaten, Deutschland, Schweden u. a. gibt man Zahlen zwischen 60% und 70% an. Niedrigere Werte fanden TRAVIA und SCAPELLATO bei der italienischen Bevölkerung. Unter allerknappsten Lebensbedingungen beobachtete KNICK in Leipzig während der Jahre 1945—1949 eine starke Abnahme gegenüber den Vorkriegszahlen von 69,9% auf 20,7%.

Wenn die Arteriosklerose bei Zuckerkranken auch zum Teil altersbedingt ist, so steht doch fest, daß sie früher beginnt und in schwereren Formen verläuft als bei Stoffwechselgesunden. Autoptisch stellte JOSLIN nach fünfjähriger Dauer des Diabetes in 80% arteriosklerotische Veränderungen fest. Jugendliche, die länger als 20 Jahre zuckerkrank waren, zeigten sie nach WHITE und WASCOW in 93%. In unserem Krankengut (KUNTZE) fand sich bei Zuckerkranken überwiegend eine mittel- bis hochgradige Arteriosklerose in 79,3% bei diabetischen Männern und 7[illegible]% bei *Frauen gegenüber 36,1% respektive 45,8% bei Stoffwechselgesunden*.

Ältere Auffassungen, nach denen die Arteriosklerose ursächlich durch eine Cholesterinvermehrung bedingt sei, hat man heute fallen lassen (S. 329). Der Cholesterineinlagerung in die Gefäße muß eine Schädigung der Gefäßwand vorausgegangen sein. Neuerdings nimmt man an, daß es primär zum Eindringen von abartigem Eiweiß in die Gewebe der Intima kommt und sekundär zu einer Beladung mit Cholesterin und *Phosphatiden. In manchen Fällen mögen auch konstitutionelle Minderwertigkeiten* gewisser Abschnitte des Gefäßsystems und endokrine Dysfunktionen unter bevorzugter Beteiligung der Nebennierenrinde eine wichtige Rolle spielen. Die diabetische Arteriosklerose befällt bevorzugt die Herz- und Extremitätengefäße, seltener die Hirngefäße. Es ist wahrscheinlich, daß eine Erhöhung des Cholesterinspiegels bei bereits bestehender Arteriosklerose verschlimmernd wirken kann. Insulinmangel bewirkt eine gesteigerte Cholesterinsynthese, und der dekompensierte menschliche Diabetes geht meist mit einer Hypercholesterinämie einher. KROETZ und FISCHER fanden bei fortgeschrittener Arteriosklerose Veränderungen im Sinne einer Vermehrung der β-Lipoproteine und Verminderung der α_1-Lipoproteine.

Eigene Untersuchungen an einem großen Krankengut (KUNTZE) ergaben, daß *Zuckerkranke häufiger an Herzkrankheiten sterben als Stoffwechselgesunde*. Bei den Männern beträgt das Verhältnis 61,5% : 41,1%, bei den Frauen 65% : 53%. Bezüglich des Blutdrucks bestehen bis zum 40. Lebensjahr keine nennenswerten *Unterschiede*. Erst mit zunehmendem Alter liegen die Werte bei Zuckerkranken im Durchschnitt höher. Elektrocardiographische Veränderungen findet man bei Diabetikern oft. Es fällt vor allem das Überwiegen von Myocardschäden im Sinne einer Coronarinsuffizienz auf mit ST-Senkungen in Ableitung I und II bei Linksüberwiegen, ferner — im Gegensatz zu den Kontrollfällen — die geringe Zahl absoluter Arrhythmien bei Vorhofflimmern oder -flattern. Die elektrocardiographischen Veränderungen zeigen keine Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung. Bei *stoffwechsellabilen Diabetikern* mit Acidoseneigung finden sich gehäuft pathologische Befunde.

Über Häufigkeit und Prognose des *Herzinfarktes* bei Diabetikern sind die Angaben nicht einheitlich. JOSLIN, UHLENBRUCK u. a. sahen sie gehäuft, im Gegensatz zu HOCHREIN. Auch die Angaben über die Mortalität schwanken. WARREN fand bei

Als Prototyp der extrainsulären Reizglucosurie gilt die von VON MERING 1868 beschriebene Glucosurie, die nach Injektion des aus der Wurzelrinde von Apfel-, Birnen-, Kirsch und Pflaumenbäumen gewonnenen Glykosides *Phlorizin* auftritt. Auch dabei wird der Blutzucker normal oder erniedrigt gefunden.

In den Formenkreis der extrainsulären Reizglucosurie gehört auch die *Schwangerschaftsglucosurie*. Ihre Abgrenzung kann oft schwierig sein, da gelegentlich hormonale Regulationsstörungen in diabetogener Richtung (S. 320) vorkommen.

Fructose, Lactose, Galactose und Pentosen können als Ausdruck harmloser Stoffwechselanomalien in seltenen Fällen mit dem Urin ausgeschieden werden.

Ein seltenes Krankheitsbild ist der *Galactose Diabetes*. 90% der in der Literatur beschriebenen Fälle betreffen Kinder unter einem Jahr. In 30% läßt sich Erblichkeit nachweisen. Die Erkrankung beruht auf einem Fehlen von Fermenten, welche die Galactose in Glucose 1 phosphat umwandeln. Der Galactosespiegel im Blut ist erhöht, die Glucosetoleranz normal. Pathologisch anatomisch findet man Leberzellschädigungen, z. T. mit Fetteinlagerungen, und Tubulusschwellungen der Nieren. Das klinische Bild ist charakterisiert durch Dystrophie, Ikterus, Hepatomegalie und Kataraktbildung. Bei richtiger Diagnosenstellung ist die Prognose gut. Die Therapie besteht im Fortlassen der Milch aus der Nahrung. Die fehlenden Eiweiße müssen durch Aminosäurengemische ersetzt werden (genaue Angaben bei GUEST und COCHRANE).

Das sicherste Kriterium für das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist die *Erhöhung des Blutzuckers*, die *Hyperglykämie*. Die Regulationen des Blutzuckers und die Wahrung seiner Konstanz auf Nüchternwerten zwischen 80 und 130 mg% sind im theoretischen Teil (S. 219) besprochen worden. In der Klinik findet im allgemeinen die Bestimmungsmethode nach HAGEDORN und JENSEN Anwendung, neuerdings in zunehmendem Maße die von FRANK und KIRBERGER, welche erlaubt, die „wahre Glucose" des Blutes zu bestimmen. Der höchste in der Literatur beschriebene Blutzucker beträgt 2577 mg%.

Als *Funktionsprüfungen* des *Inselorgans* haben Belastungen mit Kohlenhydraten für die Klinik des Diabetes größte Bedeutung. Am einfachsten und zuverlässigsten sind orale *Traubenzuckerbelastungen*. Die dabei gegebenen Mengen variieren bei den einzelnen Untersuchern zwischen 20 g und 100 g. Es wäre wünschenswert, sich zwecks Vergleichsmöglichkeiten einer einheitlichen Methode zu bedienen. Intravenöse Belastungen (20 cm³ einer 50% Traubenzuckerlösung und Blutzuckerbestimmungen nach 1, 3, 5, 10, 15, 30 und 60 Minuten) sowie Belastung mit 1 cm³ einer 1% Adrenalinlösung subcutan finden in Deutschland in der Klinik selten Anwendung.

Bei Traubenzuckerbelastungen muß Kapillarblut untersucht werden, das in seiner Zusammensetzung weitgehend dem Arterienblut entspricht. Im Nüchternzustand besteht keine Differenz zwischen dem arteriellen bzw. kapillaren, und dem venösen Blut. Nach Zuckerzufuhr enthält aber das Venenblut 20—50% weniger Glucose als das der Kapillaren. Diese „kapillar venöse Blutzuckerdifferenz" ist beim Diabetiker kleiner und oft überhaupt nicht nachweisbar (FALTA).

Führt man einem Gesunden nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers 100 g Glucose in einem viertel Liter verdünnten Tee gelöst peroral zu und bestimmt den Ablauf der Blutzuckerkurve nach ½, 1, 1½, 2, 3, 4 und 5 Stunden, so findet man einen Blutzuckeranstieg mit einem Maximalwert von 150—180 mg% nach einer Stunde (alimentäre Hyperglykämie, I). Nach zwei Stunden ist der Blutzucker infolge der reaktiven Insulinausschüttung wieder auf den Ausgangswert zurückgekehrt (II). Da

dert Hierbei wird die untere Extremität in einem Eisbehälter *gekühlt, sie kann ohne* Schädigung des Gewebes über einige Tage so belassen werden

Die Tatsache, daß Ernährungsfaktoren in der Pathogenese der Gangrän eine *entscheidende Rolle spielen, muß folgerichtig zu einer Diät führen, die das Fett weitgehend* einschränkt Das fordern auch die Anhänger fettreicherer und *kohlenhydrat*ärmerer Diabetesbehandlung (GRAFE, BÜRGER u a), aber erst bei vorhandenen *Gefäßschäden* Nach unserer Auffassung sollte die Ernährungstherapie des Diabetes von vornherein auf niederen Fettgehalt abgestellt werden (S 329) Von manchen Autoren (BECKERT u a) wird vor einer Insulinbehandlung bei der Gangrän gewarnt mit der Begründung, daß sie zu Gefäßkontraktionen und damit zur Steigerung der Durchblutungsnot führe In diesem Punkte ist aber BÜRGER zuzustimmen der darauf hinweist, daß nicht das Insulin als solches die Gefäßwand angreift, sondern erst die *Hypoglykämie*, die unter allen Umständen vermieden werden muß Eine *Insulinbehandlung* der Gangrän ist notwendig, um die Voraussetzung für günstige Heilungsbedingungen in dem kranken Gewebe zu schaffen

Es gelingt heute in einem weitaus höheren Prozentsatz als früher, die Gangrän konservativ zu behandeln aber nicht in allen Fällen Kommt der entzündliche Prozeß innerhalb einiger Tage nicht zum Stehen, so sollte man nicht allzulange mit der Operation warten Für sie gilt noch heute die alte Regel, hoch im Gesunden abzusetzen Die wichtigsten Kriterien für die Notwendigkeit einer Amputation sind Fieberanstieg zunehmende Leucocytose Schmerzen und Verschlechterung der Stoffwechsellage trotz energischer Therapie

Diabetischer Kapillarschaden

In den letzten Jahren sind mehrere wichtige Monographien (LUNDBAEK 1953 ENGLESON 1954) über den diabetischen Kapillarschaden erschienen LUNDBAEK faßt unter der Bezeichnung „long term diabetes" alle Kranken zusammen, deren Diabetes bereits 15 Jahre und länger besteht Bei ihnen findet man in zunehmendem Maße spezifische, diffuse Kapillarschädigungen am Augenhintergrund und an den Glomerula der Nieren Es ist noch nicht entschieden, ob auch für die Rubeosis diabetica ähnliche Veränderungen in der Haut eine Rolle spielen Nach RÓNA können sich die Gefäßläsionen überall im Organismus entwickeln

Über die *Pathogenese* dieser Spätkomplikation gehen die Meinungen noch auseinander Von fast allen Autoren wird festgestellt, daß die Dauer des Diabetes eine wichtige Rolle spielt Während von manchen behauptet wird, daß nach 15—25jährigem *Bestehen des Leidens bei allen Kranken spezifische* Kapillarschäden sich nachweisen lassen (DOLGER u a), halten *wir* in Übereinstimmung mit JOSLIN diesen Standpunkt für zu pessimistisch Wir sahen eine größere Anzahl von Diabetikern, bei denen noch nach 30—40 Jahren jeglicher Kapillarschaden vermißt wurde Umgekehrt kann man gelegentlich schon im Beginn des Diabetes, teilweise sogar in der prädiabetischen Phase, Veränderungen am Augenhintergrund beobachten (S 310)

Als besonders wichtige Tatsache muß festgestellt werden, daß die *Schwere des Diabetes* in keiner Beziehung zu den Kapillarschäden steht Auch das Alter der Kranken, die Hypertonie und die Fettsucht spielen keine entscheidende Rolle Bei unserem gesamten Krankengut fanden wir bei 37,6% der Frauen und 31 5% der Männer spezifische Gefäßveränderungen (STARCK) Gegen die früher einmal geäußerte Meinung daß *das Insulin das Auftreten* der Kapillarschäden verursachen oder begünstigen soll

Bei vermutlich Zuckerkranken werden die Traubenzuckerbelastungen erst dann ausgeführt, wenn die alleinige Blutzuckerbestimmung im Nüchternzustand oder im Tagesablauf nicht für die Diagnosestellung ausreicht.

In Grenzfällen kann die Entscheidung, ob eine diabetische Belastungskurve vorliegt, Schwierigkeiten bereiten, da auch bei funktionstüchtigem Pancreas Abweichungen von der Norm vorkommen können. Im Hungerzustand und nach vorangegangener fettreicher Ernährung steigt der Blutzucker bei Belastung höher und schneller an und kehrt langsamer zur Norm zurück. Ferner kann ein anomaler Verlauf vorliegen bei Infekten, zehrenden Krankheiten, während einer Schwangerschaft, bei Leberkrankheiten und bei der essentiellen Hypertonie. Menschen mit pyknischem Habitus zeigen höheren Blutzuckeranstieg (S. 292), längeres Verweilen auf dem Maximalwert und schwächere Hypoglykämie, Leptosome das umgekehrte. Mit zunehmendem Alter nähern sich die Kurven denen leichter Diabetiker (Sklerosierung der Pancreasgefäße?).

Eine verfeinerte Funktionsprüfung stellt der *Staub-Traugott-Versuch* dar. Er wird in Form einer Doppelbelastung ausgeführt. Man gibt zuerst 20 g oder 50 g Traubenzucker. Entweder zur Zeit des höchsten Blutzuckerwertes (nach einer Stunde) oder im beginnenden Abfall (nach 1½ Stunden) wird die gleiche oder eine größere Menge nochmals gegeben. Bei gesundem Inselorgan reichen die durch die erste Zuckergabe mobilisierten Insulinmengen aus, um auch den später zugeführten Zucker zur Verwertung zu bringen. Man spricht dann von einem „positiven *Staub*-Effekt". Beim Zuckerkranken kommt es infolge Insulinmangels zu einem weiteren starken Blutzuckeranstieg nach der zweiten Glucosegabe („negativer *Staub*-Effekt").

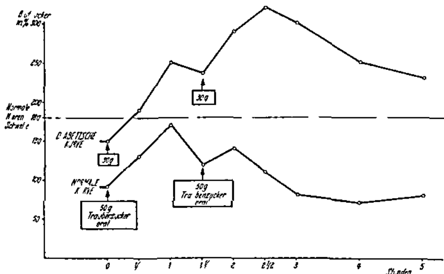


Abb. 62. *Die Glucosedoppelbelastung (Staub-Traugott-Versuch) beim Gesunden und beim Diabeteskranken*

Eine vereinfachte Methode, bei der nur drei Blutzuckerbestimmungen nötig sind, findet in den USA Anwendung. Man gibt zweimal 50 g Traubenzucker in Abständen von einer halben Stunde und bestimmt eine halbe Stunde danach den Blutzucker.

men ENGLESON fand sie bei 40%. Wir konnten das nicht bestätigen. Man muß berücksichtigen, daß bei Zuckerkranken auch ohne Kapillarschaden eine Häufung von exogenen und endogenen Faktoren zur Entwicklung einer Leberschädigung (S. 317) vorhanden sein kann. Es erscheint uns dennoch denkbar, daß bei Diabetikern Lebercirrhosen vorkommen, die als seltene Verlaufsform einer Kapillarschädigung anzusehen sind.

An der Pathogenese der Kapillarschaden sind *endokrine Störungen* wesentlich mitbeteiligt. Sie werden im wesentlichen über das Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System wirksam. Für den Einfluß hormonaler Fehlregulationen spricht u. a. die Tatsache, daß es bei Frauen im Klimakterium gehäuft zu Gefäßschäden kommt. Während einer Gravidität sehen wir nicht selten das erste Auftreten oder akute Verschlimmerungen. Auch im Tierversuch lassen sich durch Verabfolgung diabetogener Dosen Cortison oder ACTH gelegentlich Retinopathien und Glomerulosklerosen erzeugen (FRIEDENWALD u. a.). Ob diabetische Acidosen ebenfalls zur Entstehung oder Verschlechterung eines Kapillarschadens führen können, ist bislang nicht exakt geklärt worden, doch sprechen klinische Verlaufsbeobachtungen für einen derartigen Zusammenhang. Wodurch es letzten Endes zu den Kapillarveränderungen kommt, die nach ALTSCHULER und ANGEVINE Ablagerungen von Mucopolysacchariden darstellen, ist unbekannt. Es ist in letzter Zeit die Frage aufgeworfen worden, ob nicht ein allergisches Geschehen im Mittelpunkt stehen könnte (STARCK).

Retinopathia diabetica

Der Retinopathia diabetica kommt in immer zunehmendem Maße eine das Schicksal vieler Zuckerkranker bestimmende Bedeutung zu. Die Krankheit wurde zuerst 1855 von JAEGER beschrieben, eine heute noch modern anmutende Beschreibung des Krankheitsbildes brachte HIRSCHBERG 1890. Die lang umstrittene Frage, ob die Retinopathie Folge einer mit Hypertonie einhergehenden Nierenerkrankung sei (VOLHARD), wird heute verneint. Es handelt sich um eine spezifisch diabetische Krankheit, die ohne Arteriosklerose auftreten kann, umgekehrt kann es ohne spezifische Kapillarveränderungen zu schwersten Arteriosklerosen der Fundusgefäße kommen. Die Retinopathie stellt stets das erste Zeichen eines diabetischen Kapillarschadens dar (STARCK, GREIF und MORO u. a.). ENGLESON gibt allerdings an, daß bei seinen mit freier Diät behandelten jugendlichen Diabetikern eine Nephropathie oftmals schon fünf Jahre vor dem Beginn der Veränderungen am Augenhintergrund bestand.

Bis 1937 wurde die Häufigkeit der Retinopathie mit 15% aller Diabeteskranken angegeben. Seitdem ist sie auf das Doppelte angestiegen. Eigene Untersuchungen, zusammen mit HEINSIUS, fanden sie in Übereinstimmung mit APPEL in 32,5%. Die größte Häufigkeit fand BÜRGER in Leipzig mit 46,0%. Er führt das auf die besonderen Ernährungsverhältnisse zurück. Das weibliche Geschlecht überwiegt. Eine besonders starke Zunahme beobachtet man im Klimakterium.

Folgende Stadien werden unterschieden:

Kapillaraneurysmen und punktförmige Blutungen. Ähnliche Veränderungen finden sich beim Kimmelstiel-Wilson-Syndrom an den Glomerula der Nieren (S. 313).

Dieselben Veränderungen mit zusätzlichen weißen Herden.

Exsudative und weiße Degenerationsherde.

bei Zufuhr von ungefähr 200 g Kohlenhydraten als mittelschwer, bei 20 bis 40 E Insulin und 200 g Kohlenhydraten und als schwer bei mehr als 50 E unter einer Diät mit 150 g Kohlenhydraten. GRAFE spricht von einem schweren Diabetes, wenn der Insulinbedarf für die Erzielung eines zuckerfreien Harns auf die Dauer mehr als 1 E pro kg Körpergewicht beträgt. Wir bezeichnen als leichte Fälle solche, die mit ausreichender Diät (mindestens 200—250 g Kohlenhydrate) allein, als mittelschwer die mit Diät und Insulin (einerlei in welcher Dosierung) dauernd ketonkörperfrei bleiben. Als schwer gelten nur die seltenen Fälle, bei denen es nicht gelingt, das Auftreten einer Acidose auf die Dauer zu verhüten.

Dieser klinischen Einteilung kommt bezüglich der *Prognose* des Diabetes keine große Bedeutung mehr zu. Durch die neuzeitliche Behandlung gelingt es, jeden Kranken so einzustellen, daß er im Hinblick auf seine Stoffwechselstörung kaum gefährdeter ist als ein gesunder Mensch. Die Prognose des Diabetes wird heute weitgehend — wenn nicht allein — durch die Spätkomplikationen bestimmt.

Pathologische Anatomie des Diabetes mellitus

Der Inselapparat wurde zuerst im Jahre 1869 von LANGERHANS beschrieben, ohne daß damals seine eigentliche Bedeutung erkannt wurde. Erst die Entdeckung des Pancreasdiabetes durch VON MERING und MINKOWSKI ließ die zentrale Stellung des Pancreas für die Blutzuckerregulation und die Pathogenese des Diabetes mellitus außer Zweifel erscheinen. In den letzten Jahren zeigten histopathologische Untersuchungen von FERNER, GOMORI, TERBRÜGGEN u. a., daß in den Langerhansschen Inseln mittels der Silberfarbemethode zwei *Inselzelltypen* sich eindeutig differenzieren lassen, die *A- und B-Zellen* (auch als α- und β-Zellen bezeichnet). Beim gesunden erwachsenen Menschen enthält das Inselorgan rund 20% A-Zellen und 80% B-Zellen. Diese Relation ist auffallend konstant und in allen Teilen des Pancreas gleich. Die B-Zellen sind schon seit längerer Zeit als die Bildungsstätten des Insulins bekannt. Untersuchungen der letzten Jahre (GAEDE u. a.) haben erwiesen, daß in den A-Zellen das Glucagon (S. 256) produziert wird. Aus einer Verschiebung der normalen Relation zwischen A- und B-Zellen resultiert immer eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Beim menschlichen Diabetes findet sich regelmäßig eine Verschiebung dieser Relation zugunsten der A-Zellen. In ihr müssen wir das spezifische pathologisch-anatomische Substrat des Diabetes am Inselsystem erblicken.

Die Frage, wodurch diese Verschiebung zustande kommt (Blutzucker, Hypophysenvorderlappen, Nebennierenrindenwirkung), läßt sich z. Zt. noch nicht beantworten. Verschiedene Tierarten zeigen voneinander abweichende Reaktionen. Beim Hund z. B. führt eine Stimulierung der A-Zellen durch Hypophysenvorderlappenhormone zum Zugrundegehen der B-Zellen und damit zum Diabetes, während bei der Ratte und dem Kaninchen die B-Zellen mit gesteigerter Insulinproduktion antworten. Hier kommt es nicht zum Diabetes. Beim Menschen kann nur dann eine Zuckerkrankheit auftreten, wenn die Stimulierung der A-Zellen ein in seinem B-Zellen-System erbunterwertiges Pancreas trifft. Es ist für die Erklärung mancher Beobachtungen wichtig zu wissen, daß vermutlich im Gegensatz zu den B-Zellen die A-Zellen nicht

Periphlebitische Prozesse im Sinne der besonders bösartigen Retinopathia proliferans (7—10% der Fälle) Aus primär auftretenden Blutungen der Netzhaut entwickeln sich die Proliferationen Man findet sie bevorzugt bei Diabetikern mit einem Cushing Syndrom (S 293) und bei jugendlichen Zuckerkranken In allen von uns beobachteten Fällen von Retinopathia proliferans bestand gleichzeitig eine Glomerulosklerose

Mischformen von Retinopathia diabetica und Retinitis angiospastica (vor allem beim fortgeschrittenen Kimmelstiel Wilson Syndrom)

In 3—7% der Fälle führt die Retinopathie zur Erblindung Oft findet man beträchtliche Herabsetzung der Kapillarresistenz In schweren Fällen kommt es zu Hypoproteinämien

Die *Prophylaxe* und *Therapie* muß frühzeitig einsetzen Insulinüberdosierungen müssen unter allen Umständen vermieden werden, da sie akute Blutungen auslösen können „Gefäßabdichtende" Mittel wie Vitamin C, Vitamin E und Rutinpräparate sind nur in einzelnen Fällen von Nutzen Eine eiweißreiche Ernährung ist unbedingt erforderlich, um das Auftreten von Hypoproteinämien zu verhindern In einem gewissen Prozentsatz gelingt es durch Testosteron Besserungen zu erzielen (Saskin Waldman und Pelner 1951, Bertram und Heinsius 1952) Sie werden zum Teil mit einer Beseitigung der Dysfunktion der Nebennierenrinde, zum Teil mit Einwirkungen auf vorhandene Leberschäden erklärt Es muß aber bedacht werden daß Spontanremissionen gar nicht so selten vorkommen Wortham sowie Martin und deren Mitarbeiter sahen Rückbildungen der Kapillarschäden nach Nebennierenexstirpation Doch kommt diesen Versuchen ein mehr theoretisches Interesse zu da die Größe des Eingriffes in keinem Verhältnis zu den erzielten Erfolgen steht

Andere diabetische Augenkrankheiten

Neben den spezifischen Gefäßschäden können kolloidchemische Veränderungen Erkrankungen der Augen auslösen Die für das Coma diabeticum charakteristische *Hypotonie der Bulbi* beruht auf Wasserverschiebungen im Organismus (S 325) ebenso die transitorischen *Refraktionsanomalien*, die im Beginn einer Insulintherapie auftreten und die Kranken trotz ihrer Harmlosigkeit stark beunruhigen können Die *Rückbildung erfolgt spontan Sie kann durch vorübergehenden* Salzentzug und Diuretica beschleunigt werden

Bei *Linsentrübungen* muß man unterscheiden zwischen dem gewöhnlichen Altersstar der bei Zuckerkranken häufiger und früher, aber in derselben Form wie bei Stoffwechselgesunden auftritt, und dem seltenen echten Zuckerstar, der sich in den ersten vier Dezennien des Lebens entwickelt, stets doppelseitig ist und schnell fortschreitet Die Prognose ist im allgemeinen ungünstig Es empfiehlt sich die Linse im ganzen aus dem Auge zu entfernen (*„Operation aus der Kapsel"*) *um ein* Zurückbleiben von Kapsel und Linsenresten zu vermeiden, die zu sekundärem Glaukom Veranlassung geben können Das dürfte bei Patienten über 40 Jahren meist möglich sein

Gar nicht so selten kommt es bei Zuckerkranken zur *Iritis* Sie kann sehr hartnäckig sein und zu glaukomatösen Veränderungen führen (Rubeosis iridis)

Als seltenere Anomalie sei die *Lipaemia retinalis* als Teilsymptom einer allgemeinen Lipämie (S 326) erwähnt Sie tritt nur bei hohen Blutfettwerten auf und läßt die Netzhautgefäße als helle weißlich rote oder weißliche Stränge erkennen

Histologische Untersuchungen zeigen ein starkes Schwanken von Zahl und Größe der Langerhansschen Inseln. Eine gewisse Abhängigkeit vom Alter ist vorhanden. Beim gesunden erwachsenen Menschen schwankt die Zahl der Inseln zwischen ½ und 1½ Millionen. Das Gesamtgewicht des Inselgewebes ist auf 1—2 g berechnet worden (etwa das 2—3fache des Hypophysengewichtes). Alle Versuche, die Zuckerkrankheit mit hyaliner, hydropisch-vakuolärer Degeneration, mit Fibrose, Lymphocyteninfiltrationen, Sklerose der Inseln oder mit Arteriosklerose der Pancreasgefäße in Zusammenhang zu bringen, konnten nicht überzeugen. WARREN fand bei 41% der Diabetiker eine Hyalinisierung, bei 23% eine Fibrose der Inseln. Manches spricht dafür, daß diese Veränderungen sekundärer Natur sind.

Der für das Vorliegen einer Zuckerkrankheit sicherste pathologisch-anatomische Befund besteht aus drei Veränderungen.

Die *Diabetesniere* wurde vor der Insulinära nie vermißt. Heute sieht man sie infolge der Insulinbehandlung weniger ausgeprägt. Sie ist ziegelrot auf Grund von Fettablagerungen in den Epithelien der Hauptstücke. Histologisch finden sich fast regelmäßig Glykogenablagerungen in den Übergangsstücken der Tubuli.

Eine strohgelbe Verfärbung des *Schädeldaches* entsteht durch pigmentierte Fetteinlagerungen in die Knochenzellen und ins Mark.

Die Ursache der erheblich vermehrten Konsistenz des *Gehirns* ist in einer Behinderung der postmortalen Autolyse zu suchen.

Gelegentlich findet man Veränderungen an der Hypophyse, den Genitalorganen, der Schilddrüse und am Zwischenhirn. Eindeutige pathogenetische Zusammenhänge mit dem Diabetes lassen sich aber nicht nachweisen. Bei jugendlichen Zuckerkranken kommen Verminderungen des Hypophysengewichtes und Atrophie der Ovarien vor.

Begleitkrankheiten und Komplikationen des Diabetes mellitus

Es ist nicht verwunderlich, daß sich bei den tiefgreifenden Störungen des Gesamtstoffwechsels im Verlaufe des Diabetes Komplikationen an den verschiedensten Organen und Organsystemen ausbilden können. Sie bestimmen weitgehend die Prognose

Zuckerkranken bestimmte, sind es heute in erster Linie die *Spätkomplikationen* am Gefäßsystem.

Heute sterben mehr als die Hälfte aller Diabetiker an *Krankheiten des Gefäßsystems*. Es handelt sich dabei einmal um im Vergleich mit stoffwechselgesunden Menschen besonders schwere Verläufe der Arteriosklerose an den mittleren und größeren Gefäßen, zum anderen um Erkrankungen des Kapillarsystems mit bevorzugter Beteiligung der Augen und der Nieren, die BÜRGER unter dem Namen „Angiopathia diabetica specifica" zusammenfaßt. Während allgemein anerkannt wird, daß es sich bei den Kapillarschäden um spezifisch diabetische Veränderungen handelt, ist dies für die Arteriosklerose umstritten.

Die Glomerulosklerose ist bei Nichtdiabetikern nur in ganz vereinzelten Fällen beschrieben worden *Die mittelschwere und schwere Form findet sich ausschließlich bei Zuckerkranken* Angaben über die Häufigkeit der Glomerulosklerose schwanken zwischen 17% und 82% Diese großen Differenzen beruhen darauf, daß manche Autoren *nur die beiden letzten der oben angegebenen Stadien berücksichtigen*, aber nicht die Veränderungen im ersten Stadium, da man fibröse Umwandlungen auch bei benigner Nephrosklerose, chronischer Pyelonephritis und bei Glomerulonephritis beobachten kann *Eine Parallele zwischen dem klinischen Bild und den pathohistologischen Befunden besteht nicht* (RONA)

Manche Autoren (WILSON, ROOT, MARBLE) *glauben*, daß bei dem Zustandekommen der Glomerulosklerose im Gegensatz zur Retinopathie ein infektiöses Moment mitspielt Zeichen chronischer Pyelonephritis kommen oft zusammen mit dem Kimmelstiel Wilson Syndrom vor, die Krankheiten sind aber voneinander unabhängig

Die *Differentialdiagnose* der Glomerulosklerose kann sehr schwierig sein Selbst Nierenfunktionsprüfungen einschließlich der Clearance Methoden gestatten keine ausreichende Abgrenzung gegenüber anderen chronischen Nierenleiden (genaue Angaben bei LUNDBAEK)

[illegible] Alter über [illegible] ter [illegible] he [illegible] *Harnveränderungen* und *ohne Ödeme* Eine Retinopathie fehlt bei schweren Fällen nie mals Bei etwa einem Drittel der Kranken zeigen sich Veränderungen im Sinne der Retinopathia proliferans Kapillarbrüchigkeit läßt sich bei etwa der Hälfte der Fälle nachweisen

Gelegentlich kommt es mit fortschreitender Entwicklung der Glomerulosklerose zu einem Schwinden des Diabetes (McMANUS u a), nachdem eine ungewöhnliche Labilität der Stoffwechsellage vorausgegangen war Der Blutzucker kann bei gutem *Allgemeinbefinden bis auf Werte ansteigen, die man sonst nur im Coma findet* Teilweise bestehen ungewöhnlich heftige Schocks schon nach minimalen Insulindosen Beim Kimmelstiel Wilson Syndrom wird eine Acidose selbst bei starker Hyperglykämie stets vermißt Es ist möglich, daß diese *Phänomene durch einen Ausfall* der Hypophyse und durch dauernde Überproduktion von Cortisonen bedingt sind (BECKER)

Die *Prognose* der Glomerulosklerose ist schlecht Der Tod tritt durchschnittlich 3½ Jahre nach dem Auftreten der Nephrose, meist unter dem Bilde der Urämie, ein

Die *Therapie* ist bisher erfolglos Durch eine eiweißreiche Kost kann man der Hypoproteinämie vorübergehend entgegenwirken Es ist zwecklos, die Kranken un*nötig mit Salzentzug zu quälen Durch Sexualhormone soll es gelingen*, das nephrotische Syndrom kurze Zeit zu beeinflussen Oestrogene sind nach SABRE wirksamer als Testosterone (S 345) Bei urämischen Zuständen ist die übliche Therapie angezeigt *Von* LUFT *und* OLIVECRONA, KINSELL *und Mitarbeitern* werden Rückbildungen der Kapillarschäden nach Hypophysektomie, von WORTHAM sowie MARTIN und Mitarbeitern nach Nebennierenexstirpation beschrieben (S 354) Die mit diesen Eingrif*fen verbundenen Gefahren dürften nur äußerst selten* die Indikation zu derartigen Operationen rechtfertigen

440 Diabetesautopsien in 16,4% Herzinfarkte, bei Nichtdiabetikern in 4%. Auch andere wiesen zwei- bis dreimal häufiger Infarkte nach. Nach ihren Angaben ist bei Diabetikern der Herzinfarkt bei beiden Geschlechtern gleich häufig, während bei Nichtdiabetikern die Männer im Verhältnis 10 : 3 überwiegen. Eigene Untersuchungen ließen bezüglich der Häufigkeit der Herzinfarkte keine Unterschiede erkennen. Dem gegenüber ist aber die Prognose bei Diabetikern wesentlich ungünstiger, die Sterblichkeit war doppelt so hoch. KATZ gibt die Letalität in den ersten zwei Monaten bei Diabetikern mit 50,8% gegenüber 26,6% bei Nichtzuckerkranken an.

Diabetische Gangrän

Die diabetische Gangrän gilt heute noch als gefürchtete Komplikation, wenn auch die Letalität infolge der verbesserten Therapie seit 1937 von 5,1% auf 1,1% abgesunken ist (JOSLIN). Die Frage, ob es sich auch morphologisch um spezifisch diabetische Veränderungen handelt, wird von den pathologischen Anatomen verneint. BÜRGER u. a. bejahen sie auf Grund histochemischer Untersuchungen, die bei diabetischen Gefäßen im Vergleich mit denen Stoffwechselgesunder höheres Gewicht, höhere Werte der Aschenrückstände, des Calciums und des Cholesterins ergaben.

Die Gangrän entwickelt sich meist an den unteren Extremitäten, an anderen Stellen (Händen, Nase, Ohren) ist sie äußerst selten. Als auslösende Ursache kommen Traumen (zu enges Schuhzeug, Verletzungen, Verbrennungen u. a.) in Frage. Zwischen der Schwere des Diabetes und der Gangrän bestehen keine Zusammenhänge. Die Differentialdiagnose gegenüber einer Polyneuritis kann im Beginn schwierig sein. Die Pulse der Arteria dorsalis pedis können auch bei schweren Fällen lange tastbar bleiben. Die Hauttemperaturen sind meistens erniedrigt. Erste Symptome sind Schmerzen, Gefühl des Eingeschlafenseins und der Pelzigkeit. Später bilden sich dunkelgefärbte Brandstellen aus. Wird die Extremität nicht geschont, treten Blasen und Infektionen hinzu. Die trockene verwandelt sich in die gefürchtete feuchte Gangrän.

Das Ziel der *Therapie* muß in erster Linie darin bestehen, die brandigen Stellen trocken zu halten und eine scharfe Demarkation — d. h. eine Mumifizierung — zu erreichen, die es ermöglicht, unter Umständen eine erkrankte Zehe ohne Operation zum Abstoßen zu bringen. Jede trockene Gangrän muß trocken behandelt werden, am besten mit Puder (Dermatol, Penicillin, Marfanil-Puder u. a.).

Angesichts der geringen therapeutischen Beeinflußbarkeit der zugrunde liegenden Arteriosklerose lassen alle Medikamente und lokalen Maßnahmen, die auf eine Verbesserung der Durchblutung in der erkrankten Extremität hinzielen, häufig eine befriedigende Wirksamkeit vermissen. Immerhin haben sich uns paravertebrale und epidurale Injektionen mit Novocain oder Symprocain bewährt. Der Wert gefäßerweiternder Mittel (Kallikrein, Depot-Kallikrein, Benzylimidazolin, Papaverin) ist umstritten. Über syncardiale Massagen der gefährdeten Extremität fehlen uns eigene Erfahrungen. In jüngster Zeit haben wir bei der intraarteriellen Applikation von Pyridylcarbinol (dem der Nicotinsäure entsprechenden Alkohol) sehr gute Erfolge beobachtet. Ob intraarterielle Sauerstoffinsufflationen (LEMAIRE) einen Fortschritt bedeuten, muß die Erfahrung lehren. Zusätzlich kann lokale Wärme (Lichtbogen, Thermalsonne usw.) von Nutzen sein, muß aber äußerst vorsichtig angewandt werden (S. 315). Resorption toxischer Substanzen wird bei der feuchten Gangrän durch die von ALLEN und Mitarbeitern eingeführte Eisanästhesie verhin-

die *Xanthomatose*. Bei der Xanthose handelt es sich um eine gelbe Verfärbung der Haut, besonders an der Innenseite der Hände, die durch Ablagerungen von Xanthophyll oder Carotin aus den Gemüsen bedingt ist. Bei der Xanthomatose kommt es im Zusammenhang mit der diabetischen Lipämie zur Bildung gelb rötlicher Knötchen (S. 326).

Als *Rubeosis diabetica* bezeichnete von NOORDEN die gelegentlich bei Zuckerkranken gefundene rosige Farbe der Haut an Stirn, Wangen, Händen und Füßen. Sie wird neuerdings von einzelnen Autoren zu den Kapillarschäden (S. 308) gerechnet und soll auf einem herabgesetzten Tonus der Hautkapillaren beruhen.

Die *Necrobiosis lipoidica diabeticorum* ist eine seltene, besonders bei jungen Mädchen auftretende Hauterkrankung, die dem Diabetes gelegentlich schon vorangehen kann. Sie äußert sich anfangs in rötlichen Papeln, die sich meist an den Extremitäten entwickeln und zu gelblichen Plaques bis zu einer Größe von 2 cm auswachsen können. Ob hier Gefäßstörungen im Sinne einer Endarteritis oder Störungen des Lipoidstoffwechsels vorliegen, ist noch umstritten.

Gehäuft beobachtet man in den letzten Jahren B-Hypovitaminosen in Form von meist sekundär infizierten Mundwinkelrhagaden, atrophischer Zungenschleimhaut und Dysphagie (Plummer-Vinson-Syndrom). Behandlung mit B-Vitaminen in hohen Dosen führt meist schnell zur Abheilung.

Nervenkrankheiten bei Diabetes mellitus

Zu einer der hartnäckigsten und quälendsten Komplikationen der Zuckerkrankheit gehört die *Neuritis diabetica*. Sie kommt als Spätschädigung oft gemeinsam mit einer Retinopathie und Glomerulosklerose vor. Es handelt sich dabei um Störungen des Kohlenhydratabbaues in den Nerven, vielleicht auf Grund einer B-Avitaminose (S. 329). Sämtliche Nerven können befallen sein. Die Erkrankung ist sehr therapieresistent. Voraussetzung für eine Heilung ist eine optimale Einstellung des Diabetes. Gute Erfolge erzielt man durch Verabfolgung großer Dosen von Vitamin B_{12} (1000 γ an sechs aufeinanderfolgenden Tagen). Kurzwellendurchwärmung kann von Nutzen sein. Bei schweren Fällen kommt man ohne sedative Mittel nicht aus.

Reflexanomalien (fehlende Sehnenreflexe) kommen bei jugendlichen Zuckerkranken öfter vor, auch gelegentlich tabesartige spinale Symptome. Anatomisch handelt es sich um funiculäre Myelosen. An Zähnen, Nägeln und Haaren können sich *trophoneurotische Störungen* ausbilden.

Krankheiten des Verdauungstraktus bei Diabetes mellitus

Lang dauernde Caries, Gingivitis und Alveolarpyorrhoe müssen stets den Verdacht auf eine Zuckerkrankheit erwecken. Paradentosen kommen gehäuft und in besonders schweren Formen vor. Zahnwurzelgranulome können Verschlechterungen der Stoffwechsellage verursachen. Auf Zahnpflege und Massage des lockeren Zahnfleisches ist größter Wert zu legen.

Beiderseitige *Parotisschwellungen* kann man gelegentlich beobachten. MELLINGHOFF betrachtet sie als ein Zeichen „extrainsulär bedingter endokriner Funktionsstörungen".

Magenkrankheiten, insbesondere Ulcera ventriculi et duodeni, sind seltener als bei Stoffwechselgesunden, Sub- oder Anaciditäten findet man häufiger. Sie können

spricht die Tatsache daß man sie bei nicht mit Insulin behandelten Kranken genau so häufig beobachten kann Die Schwere der Kohlenhydratstoffwechselstorung gemessen an der Insulinbedurftigkeit und auch die Hohe des Blutzuckerniveaus spielen keine entscheidende Rolle Nach Bürger soll der Restglucosurie eine Bedeutung fur die Entwicklung der Spatschaden zukommen Er findet daß sie stets mit einer vermehrten Ausscheidung von Glucuronsaure einhergeht und will daraus schließen daß vielleicht noch andere angiotoxische Substanzen im Organismus vorhanden sein mussen Das erscheint uns sehr hypothetisch da auch die vermehrte Ausscheidung von Nebennierenrindenhormonen mit einer Zunahme der Harnglucuronsaure verbunden ist

Die wichtige Frage wieweit die Entstehung der Kapillarschaden von einer , *Kontrolle des Diabetes* abhangt ist noch nicht eindeutig entschieden Wilson Root und Marble sahen bei 247 Diabetikern mit einem Beginn der Erkrankung vor dem 30 Lebensjahr und einer Dauer von uber zehn Jahren bei ausgezeichneter Kontrolle keine Retinopathie bei guter Kontrolle in 23% bei leidlicher Kontrolle in 39% und bei schlechter Kontrolle in 54% Demgegenuber vertreten andere erfahrene Kliniker (Mirsky Dolger Mellinghoff u a) den Standpunkt daß es wenig ausmacht wie der Diabetes behandelt worden ist Dolger fand bei einer Diabetesdauer von 25 Jahren in 100% Retinopathien und zog daraus den Schluß daß die Kapillarschaden ein dem Diabetes koordiniertes Leiden und keine Komplikation darstellen Fur eine Klarung der Frage der Stoffwechselkontrolle erscheint es uns notig sich über das was man unter einer solchen versteht klar zu werden

Nach unseren heutigen Auffassungen muß einer intermediaren Stoffwechselstorung in der Richtung der *Acidose* fur die Auslosung der Kapillarschaden eine Bedeutung beigemessen werden Das konnten wir bei der Aufschlusselung unseres Krankengutes eindeutig nachweisen (Starck) wenn auch in den einzelnen Gruppen gewisse Diskrepanzen bestehen die durch Alter und Geschlecht der Patienten und die Dauer des Diabetes hervorgerufen werden Niemals sahen wir unter einer akuten Acidose z B nach einem Coma das erstmalige Auftreten oder einen neuen Schub von Kapillarschaden

Vieles spricht dafur daß durch Verabfolgung einer freien Diat das Auftreten der Kapillarschaden gefordert wird (Literatur bei Engleson) Sie bedingt starke Blutzuckerschwankungen (Anderson) und Erhohung der Serumcholesterinwerte (White)

Von besonderer Bedeutung sind Beobachtungen von Fanconi Er fand bei jugendlichen Diabetikern nach fettreicher und eiweißarmer Obst und Gemusekost eine hohe Mortalität alle Kranken hatten nach 16 Jahren Nephropathien und waren 21 Jahre nach Beginn des Diabetes gestorben Neben dem Fettreichtum sieht Fanconi die Ursache dafur vor allem in einem lang dauernden Mangel an biologisch hochwertigen Eiweißkorpern und einem dadurch bedingten Fortfall des Leberschutzes Nach diesen Mißerfolgen gab er seit dem Jahre 1946 eine Normalkost die der von uns propagierten Standarddiät ahnelt Reine Sußigkeiten wurden weitgehend fortgelassen und die Fette eingeschränkt Glucosurien nahm Fanconi in Kauf Als wichtigen Indikator fur eine gute Einstellung bewertet auch er eine Normalisierung der Cholesterinwerte Wenn auch die Zeit fur ein endgultiges Urteil noch zu kurz ist so steht doch fest daß bis heute bei keinem seiner so behandelten Falle Spätkomplikationen aufgetreten sind während diese bei der fruher von ihm geubten fettreichen und eiweißarmen Diät bereits nach drei Jahren gesehen wurden Nach einigen Autoren sollen bei Kranken mit Kapillarschäden gehauft Leberparenchymschaden vorkom

des Inselorgans bedingt sei Diese Auffassung hat man heute allgemein verlassen Gegen eine röntgenologische Darstellung der Gallenblase mit oralen oder intravenösen Kontrastmitteln bestehen bei Zuckerkranken keine Bedenken

Eine *akute Pancreatitis* geht oft mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bis zum Auftreten eines insulinbedürftigen Diabetes einher Dieser bildet sich aber im allgemeinen im Verlaufe von Tagen oder Wochen vollkommen zurück Die Frage ob *eine Pancreatitis auch ohne Erbunterwertigkeit des Inselorgans* ursächlich eine Zuckerkrankheit auslösen kann, ist noch umstritten Von manchen Seiten (z B NOTHMANN) wird ein häufiges Zusammentreffen zwischen der *chronischen Pancreatitis* und dem Diabetes (25%) auch außerhalb der Rückfälle angegeben Über eigene Zahlen verfügen wir nicht Wenn man bedenkt, daß ein Zehntel des Pancreas genügt um das Auftreten eines Diabetes zu verhüten, so drängt sich die Annahme auf, daß bei einem großen Teil dieser Fälle doch eine diabetische Anlage vorhanden gewesen sein muß Nur in seltenen Fällen wird man *gutachtlich einen Zusammenhang zwischen* Diabetes und Pancreasschädigung annehmen müssen (S 294)

In den letzten Jahren mehren sich Beobachtungen über totale *Pancreasexstirpationen* bei Zuckerkranken, die auf Grund von malignen Tumoren vorgenommen wurden Sie ergaben, daß der Insulinbedarf nach der Operation weitaus niedriger lag als vorher Der Grund ist in dem Fortfall der insulinantagonistischen A Zellen zu suchen (S 291)

Störungen der äußeren Pancreassecretion kommen meist gemeinsam mit Sub- oder Anacidität vor Sie gehören aber nicht zum Bilde des Diabetes Therapeutisch gibt man neben Salzsäure Pancreasfermentpräparate

Schwangerschaft und Diabetes mellitus

Bei diabetischen Männern kann es frühzeitig zur *Impotenz* kommen, bei Frauen zur *Amenorrhoe Kryptorchismus* findet sich bei jugendlichen Zuckerkranken öfter als bei Stoffwechselgesunden Während des Menstruationscyclus beobachtet man gelegentlich starke Toleranzschwankungen bis zum Auftreten comatöser Zustände Das Klimakterium stellt das Hauptmanifestationsalter des Diabetes dar, aber auch bereits in der Pubertät kommt es zu einer Häufung diabetischer Erkrankungen Es ist nicht verwunderlich, daß die Schwangerschaft eine besondere Belastung für die Zuckerkranken darstellt Schon bei stoffwechselgesunden Frauen findet man bei 8% der Fälle während der Schwangerschaft Traubenzuckerbelastungen mit noch nach zwei *Stunden erhöhten Blutzuckerwerten*

In der Vorinsulinära gehörte eine Schwangerschaft bei zuckerkranken Frauen zu den Seltenheiten, heute ist die Sterilität bei der Diabetikerin selten Aborte treten nur wenig häufiger als bei stoffwechselgesunden Frauen auf Die *Mortalität der Mutter* die früher 30—50% betrug, wird heute mit 0—4 1% angegeben, demgegenüber beträgt *die Sterblichkeit der Kinder* immer noch mit durchschnittlich 30—40% (In dieser Zahl [illegible] In [illegible] In [illegible] 50% ihrer Fälle erfolgte [illegible] t der Tod während der Geburt und [illegible] auch noch in den ersten 14 Tagen ein (GIVEN) Bei 6,3% der Kinder diabetischer Mütter kommen Mißbildungen vor gegenüber 0,94% bei Neugeborenen gesunder Mütter (PEEL und OAKLEY) Früher machte man für den intrauterinen Fruchttod die diabetische Stoffwechsel

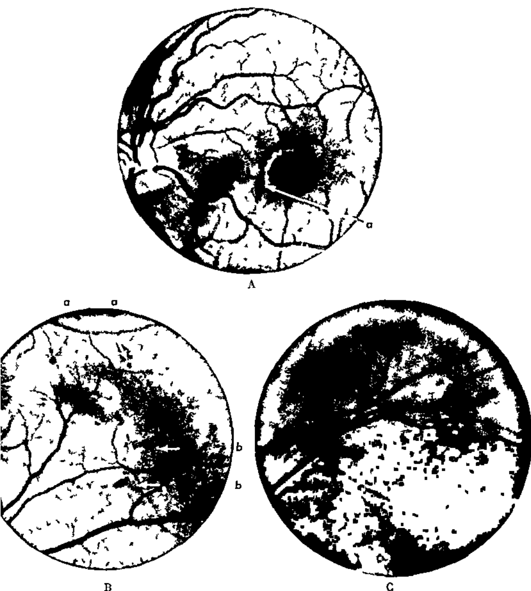


Abb. 64. *Retinopathia diabetica* (überlassen von Herrn Professor Dr. Mylius, Chefarzt der Augenklinik des Allg. Krankenhauses Barmbeck)

A) Erster Beginn einer Retinopathia diabetica. J. B. 19 Jahre. Diabetes seit dem sechsten Lebensjahr. Akten Nr. 6499. Bei *a* kleine flohstichartige Blutung. Übriger Augenhintergrund noch völlig intakt

B) Retinopathia diabetica. Stadium I. O. II. 6. Jahre. Diabetes seit dem 46. Lebensjahr. Akten Nr. 3472. Bei *a* mehrere Kugelblutungen und kleine Aneurysmen, bei *b* tiefer liegende Blutungen

C) Retinopathia diabetica. Stadium III. A. E. 52 Jahre. Diabetes seit dem 3? Lebensjahr

deutlich mit der Annäherung der Geburt an den Zeitpunkt der Diabetesmanifestation. Es finden sich gehäuft Tot- und Frühgeburten sowie auch übergewichtige Kinder. Man kann sich das nur so erklären, daß eine hormonale Fehlsteuerung der diabetischen Erkrankung des Stoffwechsels schon Jahre und Jahrzehnte lang vorangehen kann. Aus diesen Beobachtungen muß man die praktisch wichtige Folgerung ziehen, daß Frauen mit gehäuftem Auftreten von Aborten, Früh- oder Totgeburten später einmal mit gewisser Wahrscheinlichkeit an einem manifesten Diabetes erkranken, vor allem dann, wenn sie aus diabetisch belasteten Familien stammen. Eine recht*zeitig eingeleitete Prophylaxe (Vermeidung der Fettsucht,* lactovegetabile Ernährung, vernünftige Lebensweise) kann das vielleicht verhüten.

Für die *postnatale Mortalität* hat man früher in erster Linie die Hypoglykämie verantwortlich gemacht. Die Beurteilung ist sehr schwierig, da auch bei Neugeborenen nichtdiabetischer Mütter Hypoglykämien erheblichen Grades ohne klinische Symptome vorkommen (S. 360).

Die Zuckerkrankheit wird oft erst *während einer Schwangerschaft manifest*. Sie kann dann bestehen bleiben, aber auch, vor allem bei Erstgebärenden nach der Schwangerschaft wieder latent werden. Gelegentlich kann der Diabetes in der Schwangerschaft akut mit einem Coma beginnen. Dies bedeutet keine schlechte Prognose, da bei sachgemäßer Behandlung des Comas die Zuckerkrankheit nach Beendigung der Schwangerschaft sich selbst in solchen Fällen ganz zurückbilden kann. Bei bereits manifestem Diabetes kommt es im Verlaufe der Schwangerschaft in etwa 50% zu einer *Verschlechterung* der Stoffwechsellage, in sehr seltenen Fällen *(etwa 10%) zu einer Besserung* (KADE und DIETEL). Die Besserung des Diabetes während einer Schwangerschaft erklärte man früher mit einem Übertritt des foetalen Insulins in den mütterlichen Organismus. Heute nimmt man an, daß sie mit einer Hemmung der Bildung diabetogener Hormone des Hypophysenvorderlappens durch

[illegible]

Stoffwechsellage der Mutter eintritt.

Bei Harnzuckerausscheidungen im Verlaufe der Schwangerschaft muß man unterscheiden [illegible] kreis der [illegible] *Glucosur*[illegible] aber nicht immer. Sie kann während der ersten Schwangerschaft noch [illegible] einer renalen Glucosurie tragen, bei weiteren Schwangerschaften aber den Beginn eines echten Diabetes mellitus anzeigen. Die Schwangerschaftsglucosurie kann als Ausdruck einer prädiabetischen *Phase* sein, so daß mit der *Entwicklung* eines Riesenkindes gerechnet werden muß.

Bei der *Therapie* müssen viele Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Genaueste Stoffwechselüberwachung durch einen Internisten ist unbedingt notwendig. Die Diät muß besonders kohlenhydratreich und fettarm sein, um der Schwangerschaftsacetonurie entgegenzuwirken. Auch muß sie reichlich Vitamine (B und C) und Mineralstoffe (besonders Calcium) enthalten. Salz soll nach dem 6. Monat eingeschränkt werden. Abgese[illegible] der Verhütung diabetischer Embryop[illegible] anzustreben den Blutzucker [illegible] einzustellen Das Auftreten [illegible] Geburt emp[illegible]

Glomerulosklerose

Das Krankheitsbild wurde zuerst 1936 von KIMMELSTIEL und WILSON beschrieben und als interkapilläre Glomerulosklerose bezeichnet. Klinisch ist es durch ein Syndrom aus Albuminurie, Ödemen und im späteren Stadium Hypertonie charakterisiert. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind so typisch, daß sie in manchen Fällen gestatten, noch postmortal die Diagnose eines Diabetes zu stellen.

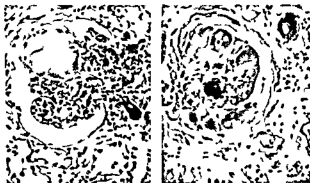


Abb. 65. *Diabetische Glomerulosklerose.* — Glomerulus links mit umschriebener knotliger Sklerose, rechts in fortgeschrittener Verödung; die zugehörigen Kanälchen (unten im Bild) links funktionsfähig, rechts atrophisch. Rechts oben hyalin-sklerotische Arteriole. (Die Präparate von einer [illegible]jährigen weiblichen Leiche wurden von Prof. Dr. LAAS, Prosektor am Allgemeinen Krankenhaus Heidberg, Hamburg, zur Verfügung gestellt.)

Es werden drei Stadien an den Glomerula beobachtet: fibröse Veränderungen — fibröse Umwandlung mit Bildung hyaliner Scheiben innerhalb der Glomerula — Hyalinisation aller Glomerula. ALLEN zeigte später, daß das Hyalin nicht im interkapillären Gewebe liegt, sondern in einer Wandverdickung, die zum Kapillarverschluß führt. Die ursprünglich von KIMMELSTIEL und WILSON gewählte Bezeichnung „interkapillär" ist daher aufgegeben worden zugunsten einer *„intrakapillaren Glomerulosklerose"*. Mittels der Färbung von HOTCHKISS ließen sich im Hyalin Mucopolysaccharide nachweisen (ALTSCHULER und ANGEVINE, BECKER, ALLEN, ASHTON u. a.). Sie sind die hauptsächlichen Bausteine der intercellulären Grundsubstanz. Ihr Aufbau hängt angeblich von einer geordneten hormonalen Steuerung ab, wobei die Corticoide eine besondere Rolle spielen (FRIEDENWALD). Im Blut findet man sie unabhängig von der Höhe des Blutzuckers an Eiweiß gebunden (MCMANUS, NIELSEN und POULSON).

Die Glomerulosklerose ist stets von einer Dysproteinämie begleitet. Elektrophoretisch finden sich im Gegensatz zu Diabetikern ohne Kapillarschäden Abnahme der Albumine und Vermehrung der α_2-Globuline (FRIEDENWALD, WUHRMANN, GREIF und MORO, FUHR und MEINECKE). Das Primäre bei der Glomerulosklerose ist nach RANDERATH eine Nierenerkrankung in Form einer glomerulären Durchblutungsstörung, die zur Dysproteinämie führt. Durch Rückresorption pathologischer Eiweißkörper kommt es dann sekundär zu den für die Glomerulosklerose charakteristischen Tubulusschäden, die zur großen Proteinurie und zum Ödem führen (SARRE). In einigen Fällen lassen sich bei der Glomerulosklerose aneurysmatische Kapillarerweiterungen wie bei der Retinopathie nachweisen.

Tabelle 56. *Hormontherapie schwangerer diabetischer Mütter* nach P. WHITE 1953

Beschreibung der Gruppen	Gruppe A	B	C	D	E	F
Dauer des *Diabetes*	erst kurze Zeit	bis zu 10 Jahren	10–19 Jahre	über 20 Jahre	ohne Rücksicht auf Dauer und Alter beim Ausbruch	
Ausbruch des Diabetes	—	nach dem 20. Jahre	im 10.–19. Jahr	vor dem 10. Jahr		
Gefäßkomplikationen	keine	keine	keine	Retinopathie Verkalkung der Beinarterie	verkalkte Beckenarterie	chron. Nephropathie
Therapie						
Dosierung von Stilboestrol und Progesteron mg/die je						
—16	0	25		25	25	
17—19	0	25		50	50	
20—23	0	50		100	100	
24—29	0	100		125	125	
30—33	0	100		150	150	
34—letzte Schwangerschaftswoche	0	125		200	200—250	
Zeitpunkt der Entbindung	normal	38. Woche		35. Woche		
Kosten ab 16. Woche	keine	ca. 7000 DM		ca. 12000 DM	ca. 13000 DM	

Schilddrüsenkrankheiten und Diabetes mellitus

Im Verlauf des Diabetes kommt es selten zu *Schilddrüsenstörungen* (1—2,1%). Bei Basedowkranken findet man in 3% Diabetes. Im Verlaufe von Hyperthyreosen beobachtet man in einem hohen Prozentsatz (30%) Glucosurien bei intaktem Inselorgan. Infolge stark gesteigerter Kohlenhydratoxydation verarmt die *Leber* an Glykogen. Die Zuckerresorption wird durch Förderung der Phosphorylierungsprozesse beschleunigt. Die Leber verliert die Fähigkeit, Glucose und Fructose umzulagern und zu speichern (KUGELMANN).

Infekte und Diabetes mellitus

Infekte aller Art gehören zu den gefürchtetsten Komplikationen der Zuckerkrankheit, weil sie fast stets *Verschlechterungen* auslösen. Diese kommen vermutlich zustande durch Schädigungen der Bauchspeicheldrüse und der *Leber*, durch Einwirkungen auf das Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System im Sinne des „Stress", durch die Acidose und durch tryptische Fermente der vermehrten Leucocyten. Gelegentlich bringen Infekte einen Diabetes zur Manifestation. *Infolge* einer herabgesetzten Vitalität, einer Dysproteinämie, einer Verminderung der Antikörperbildung und infolge der Acidose verlaufen infektiöse Erkrankungen bei Diabetikern

Andere diabetische Nierenkrankheiten

Bei unausgeglichener Stoffwechsellage kommt es zu einer *Arbeitshypertrophie* der Nieren die sich nach FAHR histologisch in einer Vergrößerung der Glomerula und Kanälchenepithelien mit Fettanhäufung in den basalen Teilen der Zellen äußert In den Zellen der Hauptstücke findet man starke Glykogenansammlungen (Glykogen nephrose) Die Nierenschwelle erhöht sich (S 298) Diese Veränderungen bilden sich bei sachgemäßer Behandlung des Diabetes schnell zurück

Häufig und gefürchtet sind vor allem bei älteren Frauen *Pyelonephritiden* die zur Urosepsis führen können Bei 25% der Fälle wird eine *Papillitis necroticans* beob achtet die auch schon bei Jugendlichen vorkommen kann Pathologisch anatomisch findet man mehr oder weniger komplette Nekrosen und einige blutende Papillar spitzen Die Beschwerden können akut mit *kolikartigen* Schmerzen infolge Verstop fung eines Ureters durch die nekrotischen Substanzen beginnen Im Pyelogramm sehen die Papillarstücke und Kelche angefressen aus letztere enden in einer sackähnlichen Höhle ihre Hälse weisen irreguläre Konturen auf

Quälende Nykturien sind oft durch Stoffwechseldekompensation bedingt Sie ver schwinden nach Beginn der Therapie

Nephrosklerotische Veränderungen werden bei älteren Zuckerkranken beobachtet Sie führen oftmals wie bei der Glomerulosklerose zu einer Heraufsetzung der Nieren schwelle und damit zu einer scheinbaren Besserung des Diabetes (Blutzuckerkontrol len) Vollkommenes Schwinden der Zuckerkrankheit spricht fast stets für eine Glo merulosklerose Die Differentialdiagnose gegenüber dem Kimmelstiel Wilson Syn drom kann schwer oft unmöglich sein

Hautkrankheiten bei Diabetes mellitus

Hautkrankheiten gehören zu den häufigsten und frühesten Komplikationen der Zuckerkrankheit Sie können sich an sämtlichen Teilen des Körpers teils mit teils ohne Entzündung abspielen Jeder *Pruritus* am Genitale (Pruritus vulvae und Balanitis) in den Schenkelbeugen Achselhöhlen unter den Brüsten jede Form län ger bestehender *Pyodermien* eine Furunkulose und das Auftreten eines Karbunkels müssen sofort an das Vorliegen eines Diabetes denken lassen Liegt ein Diabetes vor so ist für ihre Abheilung die energische Behandlung und optimale Regulierung der Stoffwechsellage unbedingte Voraussetzung Während der akuten Erscheinungen ist Alt Insulin zu verwenden Die lokale Behandlung erfolgt nach allgemein dermatologi schen Gesichtspunkten Dabei müssen stark reizende Medikamente nach Möglichkeit vermieden werden Ein Karbunkel soll mit dem ganzen Nekroseherd und allen Eiter gängen excidiert werden Besondere Beachtung erfordert die *Epidermophytie* die sich besonders zwischen den Zehen ausbildet und gelegentlich Ursache für eine Gangrän werden kann Wegen der Gefahr von Verbrennungen ist bei Zuckerkranken größte Vorsicht bei allen Wärmeapplikationen geboten Bei Comatosen können sich schnell große *Decubitalgeschwüre* ausbilden (Hautpflege Lagewechsel Wasserkissen u a) Nicht nur die Haut sondern auch die Schleimhäute sind leicht verletzlich Daran muß man beim Katheterisieren bei Cystoskopien und beim Einlegen von Darmroh ren denken

Selten gewordene Hautkomplikationen die mit den früher üblichen Gemüse und fettreichen Diäten zusammenhingen sind die *Xanthosis diabetica* (VON NOORDEN) und

Bösartige Neubildungen und Diabetes mellitus

Bösartige Neubildungen kommen mit Ausnahme der Pancreascarcinome bei Zuckerkranken nicht häufiger vor als bei Stoffwechselgesunden. Nach MARBLE finden sich bei Diabetikern in 2,6% maligne Tumoren, davon 13% Pancreascarcinome. MCKITTRICK fand sie sogar bei 32,4% seiner Fälle gegenüber 2,5—4,8% bei Nichtdiabetikern. *Für die Zuckerkrankheit sind sie ursächlich nicht verantwortlich.* Daß die Todesfälle an Carcinomen bei Diabetikern im Verlaufe der letzten 50 Jahre von 1,5 auf 8,9% (JOSLIN) gestiegen sind, hängt mit der längeren Lebensdauer der Kranken zusammen.

Coma diabeticum

Das Coma diabeticum stellt das Extrem der Stoffwechselstörung dar. „Die Steigerung der Acidose bis zur unmittelbaren Lebensbedrohung bzw. -vernichtung klinisch charakterisiert als eine schwere Vergiftung" (KUSSMAUL, 1874).

Die Letalität des diabetischen Comas, die nach JOSLIN im Jahre 1900 noch 64% betrug, ist heute auf 15—20% abgesunken. Von manchen Klinikern werden noch wesentlich niedrigere Zahlen angegeben. JOSLIN berichtet, daß von seinen letzten 150 Comafällen kein einziger mehr gestorben ist.

Als *Coma diabeticum* bezeichnet man das mit Bewußtlosigkeit einhergehende Extrem der Stoffwechselentgleisung. Die Alkalireserve sinkt auf Werte unter 20 Vol%. Der Blutzucker ist stets erhöht. Die Harnzuckerausscheidung ist ein unsicherer Maßstab, da im Coma die Nierenschwelle oft erhöht gefunden wird. Dasselbe gilt von der Ketonurie, die gerade bei schweren Fällen fehlen kann.

Als *Praecoma* bezeichnet man den Vorläufer: das Sensorium ist getrübt, die Alkalireserve ebenfalls beträchtlich abgesunken; auf Anruf zeigen sich die Kranken aber noch zeitlich und örtlich orientiert.

Fälle, bei denen komplizierende Erkrankungen unter Bewußtlosigkeit zum Tode führen — NAUNYNS „atypisches Coma diabeticum" —, *sollte man nicht als Coma bezeichnen.*

Die Schwere der Intoxication wird bestimmt durch die Anhäufung von Stoffwechselschlacken des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels. Die Blutzuckerhöhe spielt für den Ablauf des Comas eine untergeordnete Rolle. Von entscheidender Bedeutung ist die Acidose. Wenn im Schrifttum Fälle von Coma ohne stärkere Acidose beschrieben wurden, muß man bezweifeln, ob echte Fälle von Coma diabeticum vorgelegen haben.

Bereits VON NOORDEN stellte fest, daß den Ketonkörpern beim Coma eine wesentliche Rolle zukommt. Gesamtaceton und β-Oxybuttersäure im Blut können Werte von über 100 mg% resp. 200 mg% erreichen. MAGNUS LEVY beschrieb Ausscheidungen *bis zu 100 g pro Tag!* Das klinische Bild des diabetischen Comas und die Höhe der Ketonkörper im Blut gehen nur in einem gewissen Grade parallel. Dabei spielt die Gewöhnung eine Rolle. Bei plötzlichem Versagen der Kohlenhydratregulationen — z. B. infolge Fortlassens des Insulins — kann es zu einer akuten Vermehrung der Ketonkörper kommen, die schon bei relativ niedrigen Werten schwere comatöse Bilder auslösen kann. Eine sich langsam entwickelnde Acidose kann erhebliche Grade erreichen, ohne daß zunächst bedrohliche Zustände auftreten.

Das klinische Bild wird durch eine *Anhäufung von harnpflichtigen Substanzen* im Blut oft entscheidend beeinflußt. Bei zwei Dritteln der Comatösen und einem Drittel

Diarrhoen bedingen und ebenso wie anhaltendes Erbrechen zu starken Austrocknungen, chloroprіven Situationen und zum Coma (S. 324) führen. Nächtliche Diarrhoen mit 10—15 braunen wässerigen Entleerungen kommen auch ohne Salzsäuremangel gelegentlich bei neuropathischen Diabetikern vor. Sie können oft schnell durch parenterale Zufuhr von B_{12} coupiert werden. Infektiöse Durchfälle kommen sofort nach Verabfolgung der entsprechenden Antibiotica zum Stehen. Bei starken Flüssigkeitsverlusten können subcutane Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung (1—2 l) notwendig werden.

Es ist verständlich, daß sich beim Diabetiker an der *Leber*, dem wichtigsten Organ des Glykogenstoffwechsels, häufiger Veränderungen finden als bei Stoffwechselgesunden. Von den Franzosen, von NAUNYN und von anderen ist als Sonderform ein „hepatischer Diabetes" beschrieben worden, ein Begriff, den man später wieder fallen gelassen hat. Pathologische Leberfunktionsproben findet man bei Zuckerkranken öfters als bei Nichtdiabetikern.

Bei dekompensierter Stoffwechsellage kann es mit dem Schwinden des Glykogens zur Ausbildung einer Fettleber kommen. Fast stets findet sich *Urobilinogenurie*. Eine vergrößerte Glykogen-, allenfalls Fettleber gehört zum *Syndrom Mauriac* (S. 357) beim jugendlichen Zuckerkranken.

Hepatitis kommt bei Diabetikern gehäuft, gelegentlich sogar endemisch vor. Bei einem Teil der Fälle handelt es sich sicher um Inoculationshepatitiden, weniger als Folge der Insulineinspritzungen, die meist mit eigener Spritze geschehen, als durch Blutentnahmen aus dem Ohr oder der Fingerkuppe. Die Prognose einer Hepatitis ist stets mit Vorsicht zu stellen, da die Gefahr eines Überganges in Cirrhose größer ist als bei Nichtdiabetikern. Während der Hepatitis kommt es oftmals zu vorübergehenden Stoffwechselverschlechterungen, in einzelnen Fällen aus noch unklaren Gründen zu Besserungen. Die Therapie der Hepatitis geschieht nach denselben Grundsätzen wie bei Stoffwechselgesunden, nur mit der Einschränkung, daß reine Süßigkeiten gemieden werden müssen. Duodenalspülungen mit Traubenzucker zeigen selbst bei Verwendung größerer Dosen keine Toleranzverschlechterungen. Im akuten Stadium ist eine Therapie mit fraktionierten Alt-Insulingaben notwendig, bei der Schocks unbedingt vermieden werden müssen.

Lebercirrhosen sollen nach älteren Autoren nur bei 0,25—1% der Diabetiker vorkommen. Sie werden oftmals erst auf dem Sektionstisch entdeckt. In den letzten Jahren haben sie ohne Zweifel zugenommen.

Ein besonderes Interesse beansprucht der *Bronzediabetes*, da hier vielleicht eine der seltenen Diabetesformen vorliegt, bei denen keine Erbunterwertigkeit des Inselorgans vorhanden zu sein braucht. Nach LAWRENCE kommt es fast niemals zu Kapillarschäden. Beim Bronzediabetes handelt es sich um ein Teilsyndrom der Hämochromatose (S. 858). Er zeigt meist gutartigen Charakter. Acidosen fehlen fast immer. Bei einem Teil der Fälle besteht eine hochgradige Insulinresistenz. JOSLIN beschrieb einen Fall, der täglich 1680 Einheiten Insulin benötigte. Es sind aber auch Kranke mit starker Insulinüberempfindlichkeit beobachtet worden. Die Ursache dieses verschiedenartigen Verhaltens ist noch unklar.

Krankheiten der Gallenwege findet man bei etwa 25% der Zuckerkranken. Das legte den Gedanken nahe, Infekten der Gallenwege eine ursächliche Bedeutung für die Diabetesentstehung zuzusprechen. KATSCH sprach bei solchen Fällen vom Diabetes als „zweiter Krankheit", aus der Vorstellung, daß er durch eine aufsteigende Infektion

trächtlichen Grades können vorkommen, ohne daß entzündliche Erscheinungen vorliegen. Im Urin ist fast regelmäßig eine Albuminurie (bis zu 4‰) nachweisbar. Oft finden sich im Harnsediment die zuerst von KÜLZ beschriebenen typischen Comazylinder, die gelegentlich bereits vor dem Ausbruch des Comas nachgewiesen werden können. In seltenen Fällen beobachtet man, als Ausdruck vermehrten Fetttransportes, eine Lipämie. Der vermehrte Fettgehalt führt zu einer Trübung des Serums und beim Stehenlassen zum Absetzen einer rahmigen Schicht an der Oberfläche. Am Augenhintergrund entsteht das Bild der Lipaemia retinalis.

Wie bereits erwähnt, sind *cardiovasculare* Störungen häufig. Nicht selten besteht ein schwerer Kreislaufkollaps, der sich gegen Kreislaufmittel sehr resistent verhalten kann (S. 351). Bei schweren Acidosen ist der Puls durchweg klein, weich, frequent, der Blutdruck ist niedrig, die Venen sind kollabiert. Das Verhalten des Blutdrucks ist auch prognostisch eines der wesentlichsten Kriterien. Nach neueren Auffassungen ist für das Kreislaufversagen eine Erschöpfung der Nebennierenrinde verantwortlich zu machen. Die Nebennieren zeigen oft eine auffallende Lipoidarmut.

Bei älteren Patienten mit bestehender Nephrosklerose oder bereits vorhandenen ascendierenden Harnwegsinfektionen kann die durch das Coma ausgelöste renale Schädigung beträchtliche Ausmaße annehmen, so daß unter Umständen das Coma diabeticum von einer echten Urämie gefolgt sein kann („*Coma renale*").

Große differentialdiagnostische Schwierigkeiten kann das Auftreten einer „*Pseudoperitonitis diabetica*" im Beginn des Comas machen. Es kommt zu schweren abdominellen Erscheinungen, die an Magenperforation, thrombotische Prozesse in den Bauchgefäßen, akute Pancreatitis u. a. denken lassen. Gelegentlich sind die Diastasewerte im Harn erhöht. Autoptisch findet man nicht den geringsten Anhalt für eine Peritonitis. Man muß sich beim Auftreten von abdominellen Symptomen im Beginn des Comas zunächst abwartend verhalten und eine energische Comatherapie einleiten. Erst wenn diese nicht zu einer Behebung des Zustandes führt, muß eine Operation in Erwägung gezogen werden.

Die Prognose des diabetischen Comas hängt von einer *frühzeitig eingeleiteten Behandlung* ab (S. 349). Sie ist um so ungünstiger, je länger die Bewußtseinstrübung bestanden hat. Ein wichtiges Kriterium ist der Blutdruck, bei kontinuierlichem Absinken trotz energischer Kreislauftherapie ist die Prognose schlecht. Bei vorher intaktem Herzen sind Irregularitäten des Pulses ein ominöses Zeichen. Extreme Erhöhungen des Gesamtacetons (über 70 mg%) und des Reststickstoffs (über 200 mg%) bedeuten fast stets eine infauste Prognose.

Grundsätze der Diabetestherapie

Alle pathogenetischen Betrachtungen zielen letzten Endes auf eine erfolgversprechende Behandlung ab. Das Ziel der Diabetestherapie muß darin bestehen, den durch Störungen hormonaler und vegetativer Funktionen aus dem Gleichgewicht gebrachten Stoffwechsel so auszubalancieren, daß er seine energetische Aufgabe, die ausreichende Fett- und Kohlenhydratverbrennung, erfüllt und die lebende Substanz erhält. Die Stoffwechsellage kann heute therapeutisch so fein reguliert werden, daß Leben und Arbeitsfähigkeit der Zuckerkranken auf lange Sicht gewährleistet sind. Als Prüfstein der Therapie der Zuckerkrankheit erweist sich immer mehr die Vermeidung der gefürchteten Spätkomplikationen. Hier stehen wir noch ganz im Beginn

störung an sich verantwortlich heute werden andere Faktoren zur Erklärung herangezogen Die Dauer des Diabetes spielt eine Rolle vor allem dann wenn es bereits zu Gefäßkomplikationen gekommen ist Besonders ungünstig sind Verkalkungen der Beckenarterien Nach WHITE beträgt bei einer Diabetesdauer von über 20 Jahren die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines lebenden Kindes nur 20%

Die hohe kindliche Mortalität sowie auch das gehäufte Auftreten von Toxikosen mit Hypertonie, Albuminurie Fundusveränderungen bis zu eklamptischen Zuständen während der Schwangerschaft — in 40% gegenüber 7% bei stoffwechselgesunden Frauen — sind nach SMITH und SMITH (1934) durch eine hormonale Gleichgewichtsstörung bedingt Normalerweise kommt es zu einer ständig zunehmenden Bildung von Progesteron mit einem Maximalwert in der 38 Woche Das Oestrogen steigt ebenfalls an aber erst im letzten Schwangerschaftsdrittel Später folgt ein rapider Abfall Bei Frauen mit Toxikosen und intrauterinem Fruchttod ließen sich demgegenüber ein *Abfall des Serumgehaltes an Oestrogen* eine *Verminderung der Progesteronausscheidung* gemessen am Pregnandiolgehalt des Urins und ein Anstieg des choriogenen gonadotropen Hormons im Serum feststellen Diese unphysiologischen Verhältnisse lassen sich bei einem hohen Prozentsatz schwangerer Diabetikerinnen nachweisen PRISCILLA WHITE fand daß in diesen Fällen die Überlebensquote der Kinder nur 58% betrug während bei Diabetikerinnen mit normalen Hormonverhältnissen 95% der Kinder überlebten

Sehr oft kommt es bei Kindern diabetischer Mütter zu vermehrtem Größenwachstum und zu Übergewicht in extremen Fällen kann das Körpergewicht 6000—7000 g betragen Es ist in der Hauptsache durch enorme Fettdepots und Ödeme bedingt Man spricht von *diabetischen Riesenkindern* bei einem Geburtsgewicht über 4000—5000 g (MARTIUS) Eine Vergrößerung der Organe (Herz Leber Milz und vor allem Pancreas) wird oft beschrieben Früher schuldigte man als Ursache für die Mast der Foeten die Hyperglykämie der Mutter an Dagegen spricht daß auch diabetische Schwangere mit annähernd normalen Blutzuckerwerten große Kinder zur Welt bringen vor allem aber die wichtige Tatsache daß Riesenkinder schon in der prädiabetischen Phase der Mutter beobachtet werden Heute nimmt man an daß das vermehrte Wachstum über eine Stimulierung der Nebennierenrinde durch das ACTH des Hypophysenvorderlappens zustande kommt (HOET) Aber auch diese Deutung ist umstritten JACKSON hat nachgewiesen daß auch Kinder diabetischer Väter über normale Geburtsgewichte aufweisen Das würde bedeuten daß an der Entstehung von Riesenkindern nicht mütterliche Faktoren allein beteiligt sind und wahrscheinlich genetische Faktoren eine Rolle spielen

Eine andere Erklärung wird in dem hohen Insulingehalt des Pancreas diabetischer Kinder gesucht Nach SALTER und BEST ist das Insulin als ein Wachstumshormon zu betrachten

Schon 1928 ist von BOWCOCK und GREENE darauf aufmerksam gemacht worden daß alle bei zuckerkranken Frauen vorkommenden Schwangerschaftskomplikationen schon viele Jahre bis Jahrzehnte *vor dem Manifestwerden des Diabetes* in einem hohen Prozentsatz beobachtet werden Erst in letzter Zeit ist man diesen Problemen der *prädiabetischen Phase* genauer nachgegangen (VAN BEEK OAKLEY, HOET KADE und DIETEL u a) Bezüglich des Schicksals der Kinder diabetischer Mütter die in der prädiabetischen Phase geboren werden und denjenigen der Diabetikerinnen besteht nur ein gradueller Unterschied Die Mortalität der in der prädiabetischen Phase geborenen Kinder ist erhöht und wird in der Literatur mit 20—30% angegeben Sie steigt

glykämischer Schockzustände erkauft werden kann. Aus diesen Gründen vertreten wir schon seit längerer Zeit den Standpunkt, *daß es gefahrloser ist, den Blutzucker auf einem leicht erhöhten, aber möglichst konstanten Niveau zu erhalten* und eine geringe Glucosurie in Kauf zu nehmen. Nicht in der Blutzuckersenkung, sondern *in der Unterhaltung der Kohlenhydratverbrennung und einer ausreichenden Glykogensynthese* erblicken wir das Ziel der Behandlung. Da das Glucoseäquivalent des Insulins mit zunehmender Kohlenhydratzufuhr ansteigt, ist eine kohlenhydrat*reiche Diät allein schon sinnvoll. Sie nähert sich weitgehend den Ernährungsgewohn*heiten gesunder Menschen und erhält die Zuckerkranken arbeits- und leistungsfähig. Es muß angestrebt werden, daß von den zugeführten Kohlenhydraten eine möglichst *große Menge zur Verwertung kommt. Für den Diabetiker ist es günstiger,* wenn beispielsweise von 250 g zugeführten Kohlenhydraten 20 g wieder ausgeschieden werden (Bilanz 230 g), als wenn er bei einer Zufuhr von 100 g gerade zuckerfrei ist (Bilanz 100 g). *Diese Einstellung auf eine gute „Bilanz" stellt nach unserer Auffassung das* kleinere Übel, wahrscheinlich das sehr viel kleinere, dar, auch wenn es von manchen Seiten noch bezweifelt wird.

Die Behauptung, daß es bei der Belassung einer geringen Hyperglykämie und Glucosurie zu *Toleranzverschlechterungen des Diabetes und zum vorzeitigen Auf*treten von Spätkomplikationen kommt, ist nicht bewiesen. Von JOHN ist kürzlich in Bestätigung älterer gleichartiger Beobachtungen darauf hingewiesen worden, daß es bei sieben über 14 bis 37 Jahre beobachteten Diabetikern trotz dauernder Erhöhung des Blutzuckerspiegels zu keinerlei Toleranzverschlechterungen gekommen ist.

Von den Gegnern der modernen Behandlung des Diabetes werden immer wieder Tierversuche herangezogen, welche die Gefahr der Hyperglykämie unter Beweis *stellen sollen. Diese Versuche, die in erster Linie auf DOHAN und LUKENS zurückgehen,* müssen mit Vorsicht gedeutet werden. Sie geben Anregungen für Fragen der Patho-

schen Dosen von Traubenzucker, Hypophysenvorderlappen- und Nebennieren- hormonen für therapeutische Probleme überhaupt etwas aussagen können, dann höchstens, *daß acute Belastungen des Inselorgans dieses zum Versagen bringen* können. In der sachgemäß durchgeführten neuzeitlichen Therapie ist man demgegenüber ängstlich bemüht, derartige acute Belastungen zu vermeiden.

Die optimale Einstellung des Diabetikers muß so beschaffen sein, daß bei einer guten Kohlenhydratbilanz unnötige Schwankungen des Blutzuckerspiegels, Acidosen und Insulinschocks unter allen Umständen vermieden werden. Die Nüchternblutzuckerwerte dürfen 160—180 mg% nicht überschreiten *und die Urinzuckerausscheidung innerhalb von 24 Stunden darf höchstens 30 g betragen.* Zu einer guten Einstellung gehört auch eine Normalisierung der Cholesterinwerte im Serum (WHITE). Dieser Forderung kommt man durch eine kohlenhydratreiche und fettarme Ernährung bei mittleren Eiweißmengen am nächsten.

Die Kohlenhydrate sind die Brennstoffe des Lebens (MACLEOD). Alle energetischen Prozesse hängen mit der Verbrennung der Kohlenhydrate zusammen (S. 223). Die ... des Blut-

Zuckerkranke, deren Blutzuckerniveau gewaltsam „normalisiert" wird, fühlen sich oft in ihrem Allgemeinbefinden beeinträchtigt. Sie leiden unter Kopfschmerzen

...iehlt es sich, auf kleine Dosen Alt Insulin umzuschalten (S 339) Post partum muß ...man oft schnell mit den Insulindosen heruntergehen da der Insulinbedarf sinkt und ...chwere Hypoglykämien auftreten können

Das Problem der Art und des Zeitpunktes der *Entbindung* ist noch nicht eindeutig ...gelöst worden Man kommt immer mehr zu der Auffassung daß in den meisten Fällen ...eine vorzeitige Entbindung in der 36.—38 Woche die schonendste Methode darstellt ...Toxikosen Hydramnionbildung und die Entwicklung von Riesenkindern treten in den meisten Fällen während dieser Zeit auf Die Entbindung soll unter allen Umstän den in einer Klinik erfolgen Umstritten ist die Frage ob eine vaginale Entbindung [illegible]

[illegible] Verkalkungen der Beckengefäße unbedingt anzuraten und zwar bei den letzterwähn ...en Komplikationen vor der 36 Woche *Eine röntgenologische Beurteilung der Größe* des Kindes kann oft recht schwierig sein sollte aber immer versucht werden

Sehr eindrucksvoll sind die Erfolge der von WHITE eingeführten zusätzlichen *Hormon Substitutions Behandlung* (Tab 56) die auf den oben erwähnten Untersuchun...gen von SMITH und SMITH beruht Die Sterblichkeit der Kinder konnte damit auf ...11% herabgesetzt werden In 70% der Fälle war noch eine Schnittentbindung aus...geführt worden PEDERSEN kam allein durch eine frühzeitige gute Kontrolle der Stoff...wechsellage auch ohne Hormonbehandlung und ohne Schnittentbindung zu denselben ...günstigen Ergebnissen Andere Autoren fanden — allerdings an einem kleineren ...Material und zum Teil auch mit niedrigeren Hormondosierungen — immer noch ...eine Mortalität um 25% WHITE KOBBY und DICKERS teilen ihr Krankengut in ...sechs verschiedene Gruppen nach Dauer des Diabetes und Art der Komplikationen ...ein und setzen mit Hilfe dieser Einteilung den Zeitpunkt der Entbindung und die Dosen der Hormonbehandlung fest

In Deutschland scheitert die Durchführung der Hormonbehandlung an dem sehr hohen Preis (7000—13000 DM berechnet auf die entsprechenden einheimischen Pra parate)

Bei der *Versorgung der Säuglinge* ist zu beachten daß Riesenkinder wie Frühgebur ten zu behandeln sind Wegen ihrer Anfälligkeit für Infekte und der Gefahr des Auf tretens von Asphyxien noch ungeklärter Genese müssen rechtzeitig Antibiotica und Sauerstoff zugeführt werden Eine Verabfolgung von Traubenzucker erscheint auch ohne hypoglykämische Symptome immer indiziert Man gibt alle 2—4 Stunden ...5 10 cm^3 einer 5—10% Dextroselösung bis der Säugling Nahrung zu sich nehmen kann.

Bezüglich der Frage der *Schwangerschaftsunterbrechung* bei zuckerkranken Frauen stand man früher auf dem Standpunkt daß der Diabetes als solcher keine Indikation dafür darstellt Neuerdings wird aber von vielen Autoren darauf hingewiesen daß sich unter der Gravidität Spätkomplikationen ausbilden oder verschlimmern können (BEETHAM u a) Bei vorhandener Retinopathie und Glomerulosklerose ist darum zu fordern daß eine Schwangerschaft unterbrochen wird Eine Unterbrechung ist auch dann indiziert wenn sich röntgenologisch an den Gefäßen des Beckens und der unte ren Extremitäten eindeutige Veränderungen im Sinne einer Arteriosklerose nachwei sen lassen *Nach drei oder mehr Schnittentbindungen* sowie bei vorhandenen Spät komplikationen ist eine Sterilisierung angezeigt

Gegen das *Stillen* bestehen bei der neuzeitlichen Behandlung des Diabetes keine Bedenken mehr

Diätbehandlung

Die Diät ist das Fundament jeder Diabetesbehandlung. Unserer grundsätzlichen Auffassung entsprechend soll die Ernährung des Zuckerkranken weitgehend der eines gesunden Menschen angepaßt werden. Alle Forderungen, die für eine allgemeine Volksernährung aufgestellt werden — fettarm, kohlenhydrat- und vitaminreich, mittlere Eiweißmengen — gelten mit gewissen durch den chronischen Insulinmangel bedingten Einschränkungen auch für den Zuckerkranken.

Die Diät soll nicht mehr als die *notwendigen* Calorien enthalten. Das wurde schon von BOUCHARDAT, „Mangez le moins possible", und von VON NOORDEN, „Mäßigkeit in allem", gefordert. Eine Fettsucht muß unter allen Umständen vermieden oder diätetisch bekämpft werden. Von besonderer Wichtigkeit ist die Erfüllung von drei Forderungen.

Reine Süßigkeiten, die schnell resorbiert werden und zu starken Blutzuckerschwankungen führen, sind verboten.

An Fetten sollen normalgewichtige Diabetiker nicht mehr als 60—80 g, adipöse nur die küchentechnisch möglichen niedrigsten Mengen (ungefähr 40 g) erhalten.

Die erlaubten langsam resorbierbaren Kohlenhydrate (vor allem Brot, Kartoffeln und Obst) müssen auf fünf bis sechs Mahlzeiten über den Tag verteilt werden, um auf diese Weise eine dauernde Kohlenhydratverbrennung und Glykogensynthese sicherzustellen.

Die Einhaltung dieser Forderungen muß auch bei vielbeschäftigten Zuckerkranken erzwungen werden. Es ist großer Wert darauf zu legen, einen Teil der Kohlenhydrate durch Obst zu decken, dem wegen seines Gehaltes an Vitaminen und leicht verbrennbarem Fruchtzucker (S. 332) eine besonders günstige Wirkung zukommt.

Die Höhe der Kohlenhydratgabe richtet sich nach dem Alter und dem Ernährungszustand des Kranken und nach seinen körperlichen, geistigen und seelischen Belastungen. Im allgemeinen geben wir zwischen 150 g und 350 g Kohlenhydrate — im Mittel 250 g. Es ist aus bereits besprochenen Gründen (S. 327) grundsätzlich abzulehnen, Zuckerkranke auch nur vorübergehend ohne Kohlenhydrate zu ernähren. Auch GRAFE, JOSLIN u. a. verzichten heute auf eine initiale Entlastung durch Hungern und allzu strenge Kost.

Die neuen Diäten sind sehr einfach. Auf die Akrobatik alter Ernährungssysteme kann verzichtet werden. Wir geben neben einer Standarddiät, die sich leicht für jeden Einzelfall modifizieren läßt, nur noch wenige Sonderdiäten, hauptsächlich bei dekompensierten Diabetikern zur Beseitigung hoher Glucosurien und Acidosen.

Der Arzt muß seinen Kranken die Diät selbst vorschreiben. Die diätetische Verordnung muß streng, soll aber nicht überspitzt sein. Das Benutzen einer Waage ist, abgesehen von gelegentlichen Kontrollen, auch für die Kohlenhydrate nicht notwendig. Man muß sich darüber klar sein, daß der Kohlenhydratgehalt der einzelnen Nahrungsmittel, z. B. durch verschiedenen Feuchtigkeitsgehalt des Brotes, wechselnden Reifegrad des Obstes u. a., Schwankungen unterworfen ist. Auch Nährwerttabellen sind entbehrlich. Der beste Maßstab für die Verabfolgung der richtigen Calorienzahl ist das Körpergewicht. Die Zubereitung der Kost soll einfach und schon bei der Einstellung den Lebensbedingungen des Kranken angepaßt sein. Diätbücher mit vielen

oft schwerer als bei Stoffwechselgesunden Fieberhafte Zustände können eine Heraufsetzung der Nierenschwelle bedingen Zur Beurteilung der Stoffwechsellage und Überwachung der Therapie sind daher Blutzuckeruntersuchungen stets erforderlich

Die Diabetesbehandlung bei Infekten besteht darin, Stoffwechselverschlechterungen abzufangen Dazu können große Insulindosen nötig sein Da Depotinsuline oft eine zu langsame Wirkung entfalten, muß auf häufigere Dosen Alt-Insulin im Sinne der „Stoßtherapie" (S 339) übergegangen werden Die Diät muß besonders kohlenhydratreich und fettarm sein

In seltenen Fällen kann ein Infekt zu einer *Besserung* bis zum vorübergehenden vollkommenen Schwinden des Diabetes führen Das ist schon länger bei der Tuberkulose bekannt und tritt meistens dann auf, wenn eine leichtere Tuberkulose in eine schwere exsudative Form übergeht Durch eine damit oft verbundene Appetitlosigkeit kann man die Stoffwechselbesserung allein nicht erklären LUNDBERG glaubte, daß im Gewebe Lungentuberkuloser insulinähnliche Stoffe gebildet würden Dagegen spricht, daß man auch bei anderen Prozessen, die mit eitrigen Einschmelzungen einhergehen, ähnliche Beobachtungen machen kann bei Pneumonien, einschmelzenden Karbunkeln, zerfallenden Carcinomen, aber auch bei der Malaria Wahrscheinlich kommt diese Wirkung über Leberschädigungen (s Spontanhypoglykämie, S 361), vielleicht auch als Folge von Umstimmungen der zentralen Regulationen zustande

Die *Tuberkulosemorbidität* ist bei Zuckerkranken erhöht Besonders gefährdet sind Jugendliche Sie erkranken zwölfmal so oft an Lungentuberkulose wie Nichtzuckerkranke (JOSLIN) Besondere Anfälligkeit besteht nach einem überwundenen diabetischen Coma In 80% der Fälle geht der Diabetes der Tuberkulose um Jahre voraus Bei dekompensiertem Stoffwechsel zeigt die Tuberkulose Neigung zu rascher Entwicklung exsudativer Herde, die schnell käsig nekrotisieren (BURKHARDT) Sehr oft besteht eine Diskrepanz zwischen dem klinischen und dem Röntgenbefund, d h man findet ausgedehnte röntgenologische Veränderungen bei negativem oder geringem physikalischen Befund Regelmäßige Röntgenuntersuchungen mit Anfertigung von Filmen sind deshalb nötig, ganz besonders gilt das für Kranke mit unklaren *Stoffwechselverschlechterungen nach überstandenem Coma* Während die Lungentuberkulose sehr häufig ist, kommt die extrapulmonale Tuberkulose bei Zuckerkranken recht selten vor

Die Prognose aller Formen der Tuberkulose hat sich beim Diabetiker wesentlich gebessert Voraussetzung für einen Therapieerfolg ist die optimale Einregulierung der Stoffwechsellage Dabei gelten genau dieselben Grundsätze wie bei nichttuberkulosen Diabetikern Eine Fettmast ist unter allen Umständen zu vermeiden Im Anfang können sehr große Insulinmengen notwendig sein, bei febrilen Zuständen am besten in Form des Alt Insulins Die Stoffwechsellage schwankt vor allem im Beginn oft beträchtlich Bei guter Einstellung kann man durch tuberkulostatische Mittel und chirurgische Eingriffe dieselben guten Erfolge erzielen wie bei Stoffwechselgesunden (VIETH) Eine erfolgreiche Behandlung beider Leiden läßt sich am besten in Krankenhäusern resp Heilstätten durchführen, in denen Gewähr für eine fachärztliche Versorgung sowohl der Tuberkulose als auch des Diabetes gegeben ist

Die *Lues* spielt in der Pathogenese des Diabetes kaum noch eine Rolle Früher glaubte man, daß die Zuckerkrankheit in seltenen Fällen primär durch eine Syphilis des Pancreas bedingt sein konnte Wir selbst haben Fälle beobachtet, bei denen sich unter einer spezifischen Behandlung ein seit Jahren bestehender Diabetes restlos zurückbildete oder eine wesentliche Besserung der Stoffwechsellage auftrat

Kohlenhydrataustauschtabelle

Man kann die erlaubten Kohlenhydrate nach der sogenannten „*Weißbroteinheit*" (*WBE*) oder „*Broteinheit*" (*BE*) oder einfach nach Gramm berechnen

1 WBE = 20 g Weißbrot = 12 g Kohlenhydrat (reine Stärke)
1 BE = 25 g Vollkornbrot = 12 g Kohlenhydrat (reine Stärke)

Diese Weißbrot- und Broteinheiten haben sich, vor allem im Auslande nicht al gemein eingebürgert Auch nach unserer Auffassung ist es einfacher den Kohl hydratgehalt der Nahrungsmittel nach Gramm zu berechnen

In der Tabelle 58 sind die wichtigsten kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel na h ihrem Kohlenhydratgehalt geordnet zusammengestellt Sie macht es jedem Zuck r kranken möglich einen Austausch der einzelnen Kohlenhydrate untereinander vorzu nehmen

Tabelle 58 *Austauschtabelle für die Kohlenhydrate*

Je 25 g Kohlenhydrate (entsprechend 2 WBE oder 2 BE) sind enthalten in

50 g Vollkorn Graham Knäckebrot Pumpernickel
40 g Weißbrot Rundstück (Brötchen)
30 g Weizen Roggenmehl Maizena Buchweizen Hafer Gerstengrütze Reis Sago Reismehl Graupen
50 g Hülsenfrüchten (Bohnen Erbsen Linsen)
125 g Kartoffeln (zwei hühnereigroße)
250 g Äpfeln Birnen schwarzen Johannisbeeren
400 g Apfelsinen Mandarinen mit Schale Pflaumen mit Steinen reifen Stachelbeeren
500 g Erdbeeren Brombeeren Aprikosen Quitten roten Johannisbeeren
600 g Heidelbeeren Himbeeren
1000 g grünen Stachelbeeren
0 5 l reinem ungesüßten Obstsaft (Äpfel Erdbeeren Johannisbeeren Himbeeren)
0 5 l Voll oder Magermilch
0 65 l saurer oder Buttermilch
0 5 l Naturwein (mit deklariertem K H Gehalt)

Keine Bananen — keine Weintrauben!
Kein Bier — kein Sekt — keine Liköre!

In der Ernährung der Zuckerkranken finden in der Hauptsache Gemüse Obst Brote und Mehle sowie Kartoffeln als Kohlenhydratquelle Verwendung Außerdem sind Kohlenhydrate in Milch und manchen Genußmitteln enthalten

Der Kohlenhydratgehalt der Gemüse muß nicht in die Diät eingerechnet werden Hül senfrüchte verbieten wir allerdings im allgemeinen (Sie fanden früher Verwendung im Rahmen der von FALTA angegebenen Mehlfruchttage) Besonders reich an ge bundener Fructose ist die Erdartischocke (Topinambur) die neuerdings stark propa giert wird Neben ihrem Sättigungswert kommt den Gemüsen eine große Bedeutung zu da sie reichliche Mengen an Vitaminen und Mineralstoffen enthalten Zur Er haltung der Vitamine sollte ein Teil der Gemüse in roher Form geschabt als Rohko t als Salat mit wenig Essig und Öl oder Zitrone zubereitet als Sauerkraut u a ge geben werden Dosen Trocken und Gefriergemüse sind erlaubt

Wegen der günstigen Verwertung der Fructose und wegen des Vitaminreichtum sollten mindestens 50 g Kohlenhydrate täglich in Form von *Obst* gegeben werden Es

der Präcomatosen bestehen mehr oder weniger starke Steigerungen des Reststickstoffes und Senkungen des Chloridspiegels als Ausdruck einer chloropriven Situation. Die Auffassung, daß die Reststickstoffsteigerung Folge von Nierenschädigungen sei, ist heute wohl allgemein verlassen worden. Zweifellos spielen Störungen des Mineralstoffwechsels bei ihrem Zustandekommen eine entscheidende Rolle. Von MEYER-BISCH ist gezeigt worden, daß als erstes Zeichen des beginnenden Comas eine Hypochlorämie auftreten kann. Die Chloridverarmung führt zu einer Vermehrung der harnpflichtigen Substanzen im Blut. Es kommt zum Krankheitsbild der „Urämie durch Kochsalzmangel". Nach neueren Auffassungen ist bei diesen Störungen des Mineralstoffwechsels die Nebennierenrinde entscheidend beteiligt (S. 351).

Ein Coma kann sich ganz akut innerhalb von wenigen Stunden ohne jegliche Vorboten ausbilden. Meist entwickelt es sich allerdings im Laufe von etlichen Stunden bis zu einigen Tagen über verschiedene *Prodromalerscheinungen*, wie Appetitlosigkeit, Erbrechen, Muskelschwäche, Schläfrigkeit. Als auslösende Ursachen kommen in Frage: ungewohnte körperliche Anstrengungen, psychische Erregungen, Infekte, intestinale Störungen, Gravidität und Menstruation. Häufig jedoch fehlen derart nachweisbare Faktoren, insbesondere dann, wenn die Erkrankung bei unsachgemäßer — fettreicher, kohlenhydratarmer — Ernährung ohnehin zur Acidose neigt oder wenn der Patient bei üblicher kohlenhydratreicher und fettarmer Ernährung aus irgend einem Grunde zu wenig Insulin spritzt. Letzten Endes handelt es sich beim diabetischen Coma stets um eine extreme Insulinmangelsituation.

Die *Prognose* des Comas wird bestimmt durch die Intensität und Dauer der Intoxikation. Bei frühzeitig einsetzender Behandlung kommt es zu voller Rückbildung aller Erscheinungen, dagegen können bei massiven und langdauernden toxischen Zuständen irreparable Schäden an lebenswichtigen Organen entstehen, die zuweilen noch nach Überwindung der Acidose zum Tode führen können. Hier spielen vor allem schwere Kreislaufstörungen und Nierenschäden eine verhängnisvolle Rolle.

Das klassische Bild des diabetischen Comas ist zuerst von KUSSMAUL beschrieben worden. Man hat versucht, das typische „Coma dyspnoicum" gegen ein „Coma cardiovasculare" und ein „Coma renale" abzugrenzen, jedoch greifen die klinischen Erscheinungsformen in der Regel ineinander. Die Kreislaufschädigung ist beim asthenischen jugendlichen Diabetiker häufig besonders schwer (cardiovasculäres Bild), jedoch findet sich gerade bei diesen Patienten auch am ausgeprägtesten die übrige klinische Symptomatologie des Comas: Schwere Bewußtseinstrübung, *große Säureatmung* mit pausenlosen, vertieften und verlangsamten Atemzügen, obstähnlicher Acetongeruch der Ausatmungsluft, ausgeprägte allgemeine Exsikkose. Ein Teilsymptom der Austrocknung ist die Hypotonie der Bulbi, die Augäpfel sind weich und tief in die Orbita zurückgefallen. Der Blutzucker ist beträchtlich erhöht, meist auf Werte zwischen 400 und 800 mg%. Die Zuckerausscheidung im Harn ist infolge einer Erhöhung der Nierenschwelle oft niedrig, in seltenen Fällen fehlt sie vollkommen. Auch die Ausscheidung der Ketonkörper, deren Vermehrung im Blut für das Coma pathognomonisch ist, kann aus gleicher Ursache gehemmt sein. Die daraus sich ergebende Anhäufung im Blut und in den Geweben bestimmt weitgehend die Prognose des Comas. Die Alkalireserve des Plasmas ist stark erniedrigt, die harnpflichtigen Substanzen im Blut sind vermehrt. Im EKG findet man bei schweren Acidosen — nach neueren Auffassungen als Ausdruck einer Kaliumverarmung des Myocards — Senkungen der ST-Strecke, verlängerte QT-Zeiten, Abflachungen der Nachschwankungen, teilweise auch negative T-Zacken (S. 351). Zentral ausgelöste Leucocytosen I e

die Kranken unnötigen Gefahren auszusetzen Besonders abzulehnen ist der Gen… von Diabetikerlikören

Früher erlaubten wir naturreine Mosel , Rhein- und Bordeauxweine unter Be… rechnung des Kohlenhydratgehaltes in Mengen von 0,25—0,5 l Bedauerlicherwei… ist aber heute ihr Zuckergehalt im allgemeinen sehr viel höher, da bei der Weinbe… reitung die Gärungsprozesse früher „abgestoppt“ werden, um einer allgemeinen Ge… schmacksrichtung nach süßeren Weinen Rechnung zu tragen Die Bezeichnun… „naturreiner Wein“ bietet keine Gewähr mehr, daß er auch kohlenhydratarm ist Es gibt einige Weinfirmen die aus diesem Grunde für Zuckerkranke voll ausgegoren… Weine mit zuverlässig deklariertem Kohlenhydratgehalt herstellen Gegen ihre Ver… wendung in den oben angegebenen Mengen bestehen keine Bedenken

Statthaft sind kleinere Mengen Trinkbranntwein, Kognak, Rum und Whisky De… von manchen Firmen angepriesenen „Diabetikerweinbrande“ unterscheiden sich von den gewöhnlichen Sorten nur durch ihren höheren Preis

An *Gewürzen* kann man Essig, Senf und Maggiwürze geben Für die Kochsalzbe… schränkung bestehen keine anderen Indikationen als beim Nichtzuckerkranken Jugendliche Diabetiker dürfen nicht über längere Zeit salzarm ernährt werden (S 335)

Kaffee, *Tee*, auch Ersatzkaffee und deutsche Tees, sowie Kakao sind erlaubt „Diabetikerschokoladen“ sollte man aus denselben Gründen wie Diabetikerbier und sekt nach Möglichkeit vermeiden

Coca Cola ist wegen seines hohen Zuckergehaltes verboten

Mineralwässern wird oft eine günstige Wirkung auf die Stoffwechsellage zu… sprochen (S 356) Wenn diese überhaupt vorhanden ist, wird sie überschätzt

Von den erlaubten *Fetten* (S 330) geben wir die Hälfte in Form von Butter ode… Margarine, die andere Hälfte als tierisches Fett oder Öl Es ist küchentechnisch nich… einfach, Speisen mit dem Fettminimum von 40 g pro Tag herzustellen, da man auch das „versteckte Fett“ in Fleisch, Fisch, den angerichteten Gemüsen u a mit berücksichtigen muß

Man sollte, um Substanzverluste zu vermeiden, ein *Eiweißminimum* von 60 g nicht unterschreiten Dabei müssen 50—60 g wegen des besonders hohen Gehaltes an essentiellen Aminosäuren in Form von tierischem Eiweiß gegeben werden Man kann bei der Berechnung des Eiweißes folgende Zahlen zugrunde legen 50 g Fleisch entsprechen 10 g, 1 Ei 6 g und 50 g Käse ebenfalls 6 g Eiweiß Für den Zucker… kranken kommen nur mageres Fleisch, magerer Fisch und magerer Käse in Frage In Gaststätten empfiehlt es sich, Fleisch vom Grill zu verlangen, da dieses ohne we… sentlichen Fettzusatz hergestellt wird Leber und Blutwurst sind, falls sie nicht in großen Mengen genossen werden, erlaubt Besonders zu empfehlen sind fettar… Käsesorten (und Quark) deren Kohlenhydratgehalt man vernachlässigen ka… Älteren Zuckerkranken sollte man nicht mehr als ein bis zwei Eier täglich erlaube…

Sonderdiäten

Bei gewissen Komplikationen, so z B bei fieberhaften Infekten, die mit Appetit… losigkeit oder Dyspepsien einhergehen, kann es, um das Auftreten von Acidosen und hypoglykämischen Schocks zu verhüten, gelegentlich notwendig werden, auch reine Kohlenhydrate wie Dextropur und Fruchtzucker in größeren Mengen oder sonst verbotene zuckerhaltige Nahrungsmittel wie Honig, leicht verdauliche Gebäcke

Bevor das Insulin zur Behandlung des Diabetes mellitus zur Verfügung stand war jedes therapeutische Handeln darauf gerichtet die Zufuhr von Kohlenhydraten weitgehend einzuschränken Um den notwendigen Calorienbedarf zu decken mußten zwangsläufig große Fettmengen zugeführt werden (PETRÉN Hungerkuren nach ALLEN) Diesen Diäten kommt heute nur noch historisches Interesse zu Aus unverständlichen Gründen hielt man auch nach der Einführung des Insulins noch im Prinzip an diesen althergebrachten Diätsystemen fest obwohl ADLERSBERG und PORGES bereits 1926 erstmalig gezeigt hatten daß eine fettarme und eiweißreiche Kost für den Zuckerkranken zweckmäßig zumindest aber unschädlich ist auch VON NOORDEN hatte schon ähnliche Vermutungen geäußert Erst nach den Erfahrungen der Hungerjahre 1943 bis 1949 hat sich die schon früher von einzelnen Klinikern (BERTRAM KATSCH RABINOWITSCH u a) geübte Ernährung mit kohlenhydratreichen und fettarmen Diäten die weitgehend der Ernährung gesunder Menschen angepaßt ist langsam durchgesetzt Zu ihr haben sich in den letzten Jahren die meisten Diabeteskliniker bekannt (DUNCAN GRAYZEL und WARSHALL STEIGERWALDT u a) Es gibt aber immer noch Autoren die sich den neuen Erkenntnissen verschließen In Deutschland hat sich vor allem GRAFE zum Verfechter der fettreichen Ernährung gemacht *Er bezeichnet noch heute die neuzeitliche Diätbehandlung des Diabetes* als eine Modeströmung

Den unterschiedlichen Auffassungen über die zweckmäßigste Diätbehandlung der Zuckerkranken liegen nicht zuletzt auch verschiedenartige Ansichten über die optimale Einregulierung des Stoffwechselniveaus zugrunde Früher hielt man es für notwendig den diabetischen Stoffwechsel durch Diät und Insulinbehandlung dem eines stoffwechselgesunden Menschen anzugleichen d h ein normales Blutzuckerniveau und Zuckerfreiheit des Harns zu erzielen GRAFE JOSLIN BURGER SHERILL u a halten an dieser Forderung auch heute noch fest BURGER behauptet daß bei Bestehenbleiben einer Restglucosurie auch andere pathologische Stoffwechselprodukte — unter anderem unbekannte vasotoxische Stoffe — im Organismus vorhanden sein müßten (S 309)

Aglucosurie und Blutzuckernormalisierung lassen sich jedoch trotz Insulinanwendung — wenn überhaupt — nur bei relativ geringer Kohlenhydratzufuhr erzwingen Bei dieser Einstellung auf fettreiche kohlenhydratarme Diäten spielt der Begriff der *Kohlenhydrattoleranz* eine Rolle Es wird darunter diejenige Kohlenhydratmenge verstanden die der Organismus ohne Auftreten einer Glucosurie noch verwerten kann

Als Idealziel der Einstellung eines Diabetikers muß man eine in Bezug auf die Calorienverteilung normale Kost fordern Durch gleichmäßige Verteilung der Nahrungsmittel unter Insulinschutz sollte angestrebt werden daß der Blutzucker sich im Normalbereich bewegt und daß Glucosurien nicht auftreten Dieses Ziel ist aber eine Utopie da jede praktische Insulintherapie mehr oder weniger unphysiologisch bleiben muß Neuerdings erreicht man es bei einer Anzahl von Fällen mit Gegenregulationsdiabetes durch eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffderivaten (S 352) durch welche nach unseren bisherigen Vorstellungen das Eigeninsulin wieder voll zur Wirkung kommt

Es kann nicht mehr bestritten werden daß fettreiche und kohlenhydratarme Diäten die stete Gefahr von Acidosen in sich bergen und dadurch zu einer Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit führen und daß eine gewaltsame Blutzuckernormalisierung durch Insulin nur mit der dauernden Gefahr hypo

Insulinbehandlung

Der modernen Ernährungsbehandlung mußte die Insulintherapie angepaßt werden. Neue Insulinarten waren notwendig, um die größeren Kohlenhydratmengen zur Verwertung zu bringen. Für den Arzt ist die Insulinbehandlung sehr viel komplizierter geworden. Den Kranken hat sie so große Vorteile gebracht, daß heute niemand mehr an der *Stoffwechselkrankheit als solcher sterben sollte.*

Erst 32 Jahre nach der Entdeckung des Pancreasdiabetes durch VON MERING und MINKOWSKI wurde Insulin in wirksamer Form von BANTING und BEST durch Extraktion tierischer Bauchspeicheldrüsen mit salzsaurem Alkohol dargestellt. Die Entdeckung erfolgte so spät, da es zunächst nicht gelang, das Hormon von den im Pancreas gleichzeitig vorhandenen Fermenten zu trennen. Vor BANTING und BEST hatte bereits ZUELZER *1905* ein Insulin in Händen gehabt, dessen therapeutische Verwendbarkeit aber damals an den noch unbekannten toxischen Erscheinungen des Insulinschocks scheiterte.

Der Wirkungsmechanismus des Insulins ist auf Seite 242 ausführlich geschildert.

Komitees der einzelnen Länder.

Bei der Insulinbehandlung *darf keinesfalls nach Schema verfahren werden.* Mit einer einzigen Injektion am Tage auszukommen sollte nur dann versucht werden, wenn es ohne stärkere Stoffwechselschwankungen möglich ist. *Jeder Zuckerkranke muß nach persönlicher Unterrichtung durch den Arzt lernen, sich die Injektion selbst zu geben.* Es sollten nur Insulinspritzen verwendet werden, deren Graduierung auf 40 E pro cm^3 eingestellt ist. Geeigneter als die eigentlichen „Insulinspritzen" sind einfache *Recordspritzen mit einer Einteilung in 10 Teilstriche. Jeder Teilstrich* entspricht dann bei den deutschen Präparaten 4 E. Im Ausland gibt es außerdem Insuline mit 20 E und 80 E pro cm^3. Das kann leicht zu Verwechslungen führen. Bezüglich der Sterilisation von Insulinspritzen genügt zur Verhütung von Infektionen eine Konservierung in 70—75% Alkohol, da die Spritzen stets für den gleichen Kranken *und die gleiche Arznei verwendet werden.*

Das Insulin ist nur bei parenteraler Zufuhr wirksam. Alle Versuche, es peroral zu verabfolgen, sind gescheitert (S. 357).

Angesichts der Verbesserung der Insulinpräparate und der Angleichung der Ernährung an die Stoffwechselgesunder entschließt man sich heute leichter zu einer Insulinbehandlung als früher. Nach den Angaben der Literatur sind etwa 50—60% der Diabetiker insulinbedürftig. JOSLIN gibt 85% an. Auch wir behandeln etwa 85% unserer Zuckerkranken mit Insulin, einen Teil davon aber nur vorübergehend.

Absolute Indikationen der Insulinbehandlung sind das Coma und Praecoma diabeticum, sämtliche Komplikationen des Diabetes, sobald sie zu Stoffwechselverschlech-

reichen

Energielosigkeit und Depressionen. Beschwerden, die bei höheren Blutzuckerwerten wieder schwinden. Eine *kohlenhydratreiche Ernährung* verhindert Acidosen: ungenügendes Kohlenhydratangebot ist eine der häufigsten Ursachen für das Auftreten comatöser Zustände. Hypoglykämische Schocks lassen sich am sichersten durch eine kohlenhydratreiche Ernährung vermeiden. Es gibt jedoch eine obere Grenze, über die die Kohlenhydratzufuhr beim Diabetiker nicht hinausgehen darf, auch wenn Insulin gegeben wird. Diese Grenze liegt bei 350 g (in Ausnahmefällen bei 400 g) Kohlenhydraten pro Tag.

Es muß immer wieder betont werden, daß eine „Verwilderung" des Stoffwechsels unter allen Umständen zu vermeiden ist. Aus diesem Grunde ist die *freie Kost* energisch abzulehnen. Freie Kost geht stets mit starken Blutzuckerschwankungen einher. Dadurch wird das Inselorgan belastet und dem Auftreten latenter Acidosen Vorschub geleistet. Es ist wahrscheinlich, daß die freie Diät die Entwicklung der Spätkomplikationen begünstigt (S. 309). Auch beim kindlichen Diabetes ist sie deshalb abzulehnen.

Gleichzeitig mit einer Vermehrung der Kohlenhydratzufuhr ist der Verzehr der *Fette* weitgehend einzuschränken. Die Fette begünstigen vermutlich das Auftreten der Arteriosklerose mit all ihren Folgen (S. 306) und die Manifestation des Diabetes (S. 296). In den Hungerjahren wurden nur selten Acidosen und Coma beobachtet. Nach nur geringer Erhöhung des Fettverzehrs nach der Währungsreform traten diese Komplikationen schlagartig wieder auf. Acidosen bedingen Insulinresistenz; das Fett setzt das Glucose-Äquivalent des Insulins herab. In den Notzeiten mit extremer Fettarmut und zum Teil sehr großen Kohlenhydratzufuhren waren die benötigten Insulinmengen eher niedriger als in Zeiten normaler Ernährung (Heinsen).

Bei kohlenhydratreicher Ernährung gibt es keine eiweißempfindlichen Diabetiker. Die tägliche *Eiweißmenge* darf und soll deshalb dem Bedarf angepaßt werden. Nicht für den Baustoffwechsel benötigtes Eiweiß verfällt teilweise der Glykoneogenie (S. 234). Bei den Spätkomplikationen von seiten des Kapillarsystems und beim kindlichen Diabetes müssen größere Mengen von Eiweiß gegeben werden, um der Hypoproteinämie entgegenzuwirken und um genügend Aufbaumaterial zur Verfügung zu stellen.

Zur Sicherstellung der Regulationen ist für die Zufuhr ausreichender Mengen *Vitamine* zu sorgen. Die Vitamine des B-Komplexes dirigieren als Bausteine der Cofermente den normalen Ablauf des Kohlenhydrat- und Fettsäurestoffwechsels (Abb. 41, S. 150). Mit steigender Kohlenhydratzufuhr steigt vielleicht auch der Bedarf an B-Vitaminen. Ihr Mangel führt zur Insulinresistenz, Neuritis diabetica und zur Ariboflavinose. Das Vitamin C soll an der Synthese der Nebennierenrindenhormone beteiligt sein.

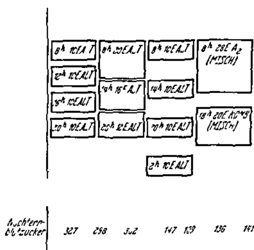
Neben den Vitaminen müssen genügende Mengen von *Mineralstoffen* zugeführt werden. Für die Phosphorylierungen ist Magnesium, für bestimmte Umsetzungen im Eiweißstoffwechsel Mangan notwendig. Einige Metalle sind fest in Fermente eingebaut (Zink, Eisen). Zink ist außerdem ein Bestandteil des Insulins. Nur bei ausreichender Kochsalzzufuhr sind Zuckerresorption und Insulinwirkung sichergestellt.

Das Alt-Insulin ist dann indiziert, wenn es auf eine schnelle Wirkung ankommt im Coma, bei Komplikationen aller Art, bei Operationen, unter der Geburt u. a. Bei Neuerkrankten beginnen wir die Einstellung fast stets mit Alt-Insulin, um erst später auf langsamer wirkende Insuline überzugehen.

Zur Festsetzung der zu verabfolgenden Insulinmenge richten wir uns orientierend nach der Zuckerausscheidung im Harn und legen das sogenannte *„Glucoseäquivalent des Insulins“* zugrunde. Wir verstehen darunter die Menge Traubenzucker, die von einer Einheit Insulin zur Verwertung gebracht wird. Das Glucoseäquivalent ist keine konstante Größe. Es ist hoch beim Insulinmangel — niedrig beim Gegenregulationsdiabetes. Je höher der Blutzucker, desto größer das Glucoseäquivalent. Es steigt mit zunehmender Kohlenhydratzufuhr und sinkt bei fettreicher Ernährung. Besonders groß ist es bei nächtlichen Insulingaben. Zur Berechnung der erforderlichen Insulinmengen legen wir ein mittleres Glucoseäquivalent zugrunde: 1 E Insulin bringt durchschnittlich 2 g Traubenzucker zur Verwertung.

Scheidet z. B. ein Zuckerkranker *70 g* Zucker aus, so versuchen wir, *60 g* nutzbar zu machen und beginnen die Einstellung mit 30 E Alt-Insulin, die wir zunächst auf drei vor den Hauptmahlzeiten zu gebende Einzeldosen (3mal 10 E) verteilen.

Bei sehr starken Glucosurien setzen wir ein höheres Glucoseäquivalent ein, um Insulinüberdosierungen zu vermeiden: 3 g bei Zuckerausscheidungen von mehr als 120 g, beträgt die Ausscheidung mehr als 200 g, so wird ein Äquivalent von 4 g gewählt.



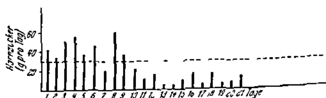


Abb. 66. *Einstellung eines Diabeteskranken mit Alt Insulin.* Starke Verringerung der Glucoseausscheidung bei nächtlicher Insulinzufuhr.

Hunderten von Rezepten sind überflüssig. Der Zuckerkranke soll möglichst mit natürlichen Nahrstoffen ernährt werden. Sogenannte Diabetikernährmittel sind meist minderwertig und teuer. Bei der Einstellung sind von vornherein die Gewohnheiten des täglichen Lebens wie Verteilung der Mahlzeiten, körperliche Belastungen und anderes zu berücksichtigen.

Standarddiät

Es empfiehlt sich, die Einstellung *sofort* mit der Standarddiät zu beginnen, falls nötig unter Insulinschutz. Unsere Standarddiät enthält 250 g Kohlenhydrate, 70 g Fett und 80 g Eiweiß = 2000 Calorien. Aus Tabelle 57 ist das wichtigste Grundprinzip: Beschränkung der Fette und gleichmäßige Verteilung der erlaubten Kohlenhydrate ersichtlich.

Tabelle 57. *Plan einer Standarddiät für Zuckerkranke*

(250 g Kohlenhydrate — 70 g Fett — 80 g Eiweiß — 2000 Kalorien)	
Morgens:	150 g Vollkornbrot — 20 g Butter oder Margarine — magerer Aufschnitt oder Käse — Kaffee oder Tee — wenig Milch
Vormittags:	250 g Äpfel oder anderes Obst
Mittags:	Fleischbrühe — mageres Fleisch oder magerer Fisch — 20 g Fett — Gemüse — Salate — 125 g Kartoffeln — 125 g Äpfel oder anderes Obst
Nachmittags:	50 g Vollkornbrot — 10 g Butter oder Margarine — Kaffee oder Tee — wenig Milch
Abends:	magerer Aufschnitt oder Fisch oder Käse — 10 g Fett — Gemüse — Salate — 125 g Kartoffeln — 100 g Vollkornbrot — 10 g Butter oder Margarine
Später:	125 g Äpfel oder anderes Obst oder 1/4 Liter Obstsaft

Die Nebenmahlzeiten werden am besten in Form von Obst gegeben. Kohlenhydratreiche und fettarme Diäten finden auch bei langdauernden Komplikationen Anwendung. Selbst bei tuberkulösen Diabetikern ist eine Fettmast (S. 323) zu vermeiden.

Von den *Kohlenhydraten* sind reiner Zucker, Süßigkeiten aller Art, auch Honig (80% Zucker) und Dextropur verboten. Sie werden schnell resorbiert und verursachen unerwünschte Schwankungen des Blutzuckerspiegels. Medikamente dürfen nur ohne zuckerhaltige Geschmackskorrigentien oder Glasierungen gegeben werden.

Mit *Süßstoffen* sollte man im allgemeinen zurückhaltend sein, um die Diabetiker nicht an den Geschmack zu gewöhnen. Erlaubt sind Saccharin, Sukrinetten, Dulcin. (Rezept: Dulcin 1,0, Spiritus ad 30,0. D. S. tropfenweise zum Süßen der Speisen.)

Als *Süßungsmittel*, die neben der Süßkraft noch einen gewissen Nährwert besitzen, kommen in erster Linie der Fruchtzucker und das Sionon in Frage. Die erlaubten Mengen (30—50 g) richten sich nach der Schwere der Zuckerkrankheit und der Verträglichkeit von seiten des Magendarmkanals. Bei schweren Fällen sieht man bei Verwendung von Fructose oft Toleranzverschlechterungen, die man aber durch Aufteilung in mehrere Einzeldosen über den Tag vermeiden kann. Kohlenhydratabkömmlinge wie Pentosen, Caramelzucker, Galactose, Dioxyaceton (Oxantin) sind überflüssig.

Die *Nachtinjektionen*, die wir früher oft verwandten und die wegen ihrer guten Erfolge von den Kranken gerne in Kauf genommen wurden, sind durch die Entdeckung der Verzögerungsinsuline keineswegs überflüssig geworden. Wir machen von ihnen Gebrauch bei der Neueinstellung unserer mittelschweren und schweren Diabetiker, im Rahmen der Comabehandlung und bei der von uns als „Stoßtherapie" bezeichneten Behandlung acidotischer Zustände.

Die „*Stoßtherapie*" verwenden wir kurzfristig bei Zuckerkranken mit beträchtlichen Acidosen und bei Patienten, deren Stoffwechsel auf andere Weise nicht ins Gleichgewicht gebracht werden kann. Sie besteht darin, daß wir je nach Art und Schwere des Falles über Tag und Nacht zwei- bis drei- bis vierstündlich 8 oder 10 E Alt-Insulin injizieren (Abb. 67 und 69). Damit erreichen wir in jedem Falle eine Beseitigung der Acidose und eine Senkung und Nivellierung des Blutzuckerverlaufs. Die Stoßtherapie wird so lange durchgeführt (zwei bis sechs Tage), bis wir die Stoffwechsellage beherrschen. Anschließend ziehen wir die häufigeren kleinen Dosen zu mehreren größeren zusammen, z. B. statt 8 mal 10 E Alt-Insulin in Abständen von drei Stunden, 24 E morgens, 20 E mittags, 16 E abends und 8 E nachts um 2 Uhr. Später erfolgt dann Umstellung auf Depot- oder Mischinsuline.

Depotinsuline

Die Idee der Depotinsuline hat uns schon 1925 beschäftigt. Wir beobachteten damals bei der Mischung von Insulin mit Eiweißkörpern eine Verstärkung und Verlängerung der Wirkung. Sie blieb aus, wenn man Insulin und Eiweiß getrennt spritzte. Daraus schlossen wir, daß die Wirkungsänderung auf einer verlangsamten Resorption des Insulins durch das Eiweiß beruhen mußte. Schon damals war uns klar, daß die Art der Resorptionsverzögerer eine wesentliche Rolle spielen mußte. Leider haben wir diese Probleme nicht weiter verfolgt. Erst elf Jahre später ist es HAGEDORN gelungen, praktisch wirksame Verzögerungs- oder Depotinsuline darzustellen.

Das *Wesen der Depotinsuline* besteht in ihrer protrahierten Wirkung, die man dadurch erreicht, daß Alt-Insulin in Stoffe aufgenommen wird, aus denen es lang amer resorbiert wird. Ein Beispiel für die verschiedene Wirkung der gleichen Dosis Alt- und Depotinsulin zeigt Abbildung 68.

Als Resorptionsverzögerer des Insulins kommen heute verschiedene Stoffe zur Anwendung.

Protamin-Zink ist ein Eiweißkörper aus dem Sperma von Salmarten (HAGEDORN), verstärkt durch den Zusatz kleiner Mengen Zink. Das Protamin-Zink-Insulin hat eine lang anhaltende Verzögerungswirkung (maximale Blutzuckersenkung nach 12—14 Stunden).

Eine Modifikation des Protamin-Zink-Insulins liegt im klar gelösten „*Depot-Insulin Horm*" vor. Es wirkt anfangs schneller und später protrahierter als gewöhnliches Protamin-Zink-Insulin, so daß es bei manchen Fällen gelingt, mit einer Injektion innerhalb von 24 Stunden auszukommen.

Surfen bildet mit Insulin ein eiweißfreies, schwer lösliches Salz einer bis Chinolinverbindung (DORZBACH). Das Surfen-Insulin wurde von UMBER in die Therapie eingeführt. Es ist das bei uns heute meist verwandte „Depotinsulin ‚*Hoechst*' klar". Die

darf ausgereift aber nicht überreif sein. Verboten sind getrocknetes Obst (Datteln, Feigen u. a.), Süßkirschen, Bananen, Weintrauben und voll ausgereifte Birnen. Zitronen, Pampelmusen, Kürbis und Rhabarberstengel müssen nicht berechnet werden. Bei Nüssen ist der Fettgehalt zu berücksichtigen. Am besten wird das Obst roh genossen. Die Verträglichkeit der einzelnen Obstsorten kann verschieden sein und muß von Fall zu Fall ermittelt werden. Es empfiehlt sich, in Jahreszeiten mit reichlichem Obstanfall während des Tages verschiedene Sorten zu essen (z. B. nicht allein Äpfel, sondern statt dessen eine äquivalente Menge Äpfel, Birnen und Pflaumen). Zu Kompott sollen möglichst keine ganz reifen Früchte verwendet werden. Im Rahmen der erlaubten Obstmengen kann man mittels Gelatine, Eigelb und Eierschaum unter Verwendung von Fructose, Sionon und Dulcin Nachspeisen herstellen. Unberechnet kann man dazu Zitronen, Quark und Mokka verwenden. Marmeladen dürfen in kleinen Mengen nur gegeben werden, wenn sichergestellt ist, daß sie nicht mit Zucker gesüßt sind. Dasselbe gilt für Obstsäfte.

Über den durchschnittlichen Kohlenhydratgehalt der einzelnen Obstsorten unterrichtet die *Austauschtabelle* (S. 332).

Wegen des Gehaltes an Vitaminen (vor allem B_1) ist unter den *Broten* das Vollkornbrot zu bevorzugen. Spezialbrote und -gebäcke einschließlich des Grahambrotes sind entbehrlich. Sehr oft werden Diabetiker durch solche Brote zu Diätfehlern veranlaßt, da sie glauben, beliebige Mengen essen zu dürfen. Sehr empfehlenswert ist das Knäckebrot in Form des kohlenhydratärmeren sehr schmackhaften D-Knäckebrotes. Bei empfindlichem Magen kann Weißbrot in entsprechend geringeren Mengen genommen werden (Tab. 58). Das Sojabrot, das sehr kohlenhydratarm ist, hat sich wegen seines schlechten Geschmackes nicht eingeführt. Gelegentlich verwendet man Sojamehl als Zusatz zu anderen Broten. Statt des Brotes können verschiedene *Mehle*, *Nährmittel* und Reis in entsprechenden Mengen, zum Beispiel als Breie zum ersten Frühstück gegeben werden. *Haferflocken* sind bei vielen Zuckerkranken sehr beliebt. Die antiketogene Wirkung der Hafertage (S. 335) beruht auf dem Prinzip der einseitigen Kohlenhydraternährung. Im Rahmen der Gesamternährung kommen dem Hafer keine anderen Wirkungen zu als den übrigen Getreidekohlenhydraten.

Die *Kartoffel* ist der wichtigste Träger des Vitamins C, relativ reich an hochwertigen Eiweißstoffen und an Kalium und außerdem billig.

Milch und Milchprodukte sind ebenfalls nur im Rahmen ihres Kohlenhydratgehaltes erlaubt (Tab. 58). In kleineren Mengen darf man Milch im Verlaufe des Tages ungerechnet zu Kaffee, Tee oder zum Kochen benutzen. Bei der Sahne muß der Fettgehalt berücksichtigt werden. Ungezuckerte kondensierte Milch ist erlaubt. Der Kohlenhydratgehalt des Käses braucht nicht berücksichtigt zu werden, wohl aber sein Fettgehalt. Ganz besonders zu empfehlen ist der unbeschränkte Genuß von Quark.

Ein heikles Kapitel ist das Alkoholproblem. In kleinen Mengen wird *Alkohol* vollkommen verbrannt und entfaltet dadurch eine antiketogene Wirkung. Im Übermaß *genossen führt er zu Stoffwechselentgleisungen und Leberschäden*. Verboten sind Bier, Sekt und gesüßte Spirituosen. Neuerdings werden Diabetiker-Biere und Diabetiker-Sekte empfohlen. Es muß zugegeben werden, daß ihr Kohlenhydratgehalt niedrig ist. Wenn wir trotzdem gegen ihre Verwendung Bedenken tragen, so sind diese grundsätzlicher Natur. Haben sich Zuckerkranke einmal an den Genuß von Diabetikerbier und -sekt gewöhnt, so besteht die Gefahr, daß sie gelegentlich auch andere Sorten trinken, die toleranzverschlechternd wirken. Die neuzeitliche Diät der Diabetiker ist so großzügig, daß man alles vermeiden sollte, um

Die *Nachtinjektionen*, die wir früher oft verwandten und die wegen ihrer guten Erfolge von den Kranken gerne in Kauf genommen wurden, sind durch die Entdeckung der Verzögerungsinsuline keineswegs überflüssig geworden. Wir machen von ihnen Gebrauch bei der Neueinstellung unserer mittelschweren und schweren Diabetiker, im Rahmen der Comabehandlung und bei der von uns als „*Stoßtherapie*" bezeichneten Behandlung acidotischer Zustände.

Die „*Stoßtherapie*" verwenden wir kurzfristig bei Zuckerkranken mit beträchtlichen Acidosen und bei Patienten, deren Stoffwechsel auf andere Weise nicht ins Gleichgewicht gebracht werden kann. Sie besteht darin, daß wir je nach Art und Schwere des Falles über Tag und Nacht zwei- bis drei- bis vierstündlich 8 oder 10 E Alt-Insulin injizieren (Abb. 67 und 69). Damit erreichen wir in jedem Falle eine Beseitigung der Acidose und eine Senkung und Nivellierung des Blutzuckerverlaufs. Die Stoßtherapie wird so lange durchgeführt (zwei bis sechs Tage), bis wir die Stoffwechsellage beherrschen. Anschließend ziehen wir die häufigeren kleinen Dosen zu mehreren größeren zusammen, z. B. statt 8 mal 10 E Alt-Insulin in Abständen von drei Stunden, 24 E morgens, 20 E mittags, 16 E abends und 8 E nachts um 2 Uhr. Später erfolgt dann Umstellung auf Depot- oder Mischinsuline.

Depotinsuline

Die Idee der Depotinsuline hat uns schon 1925 beschäftigt. Wir beobachteten damals bei der Mischung von Insulin mit Eiweißkörpern eine Verstärkung und Verlängerung der Wirkung. Sie blieb aus, wenn man Insulin und Eiweiß getrennt spritzte. Daraus schlossen wir, daß die Wirkungsänderung auf einer verlangsamten Resorption des Insulins durch das Eiweiß beruhen mußte. Schon damals war uns klar, daß die Art der Resorptionsverzögerer eine wesentliche Rolle spielen mußte. Leider haben wir diese Probleme nicht weiter verfolgt. Erst elf Jahre später ist es HAGEDORN gelungen, praktisch wirksame Verzögerungs- oder Depotinsuline darzustellen.

Das *Wesen der Depotinsuline* besteht in ihrer protrahierten Wirkung, die man dadurch erreicht, daß *Alt-Insulin in Stoffe aufgenommen wird, aus denen es langsamer resorbiert wird*. Ein Beispiel für die verschiedene Wirkung der gleichen Dosis Alt- und Depotinsulin zeigt Abbildung 68.

Als *Resorptionsverzögerer des Insulins* kommen heute verschiedene Stoffe zur Anwendung.

Protamin-Zink ist ein Eiweißkörper aus dem *Sperma von Salmarten* (HAGEDORN), verstärkt durch den Zusatz kleiner Mengen Zink. Das Protamin-Zink-Insulin hat eine lang anhaltende Verzögerungswirkung (maximale Blutzuckersenkung nach 12—14 Stunden).

Eine Modifikation des Protamin-Zink-Insulins liegt im klar gelösten „Depot-Insulin Horm" vor. Es wirkt anfangs schneller und später protrahierter als gewöhnliches Protamin-Zink-Insulin, so daß es bei manchen Fällen gelingt, *mit einer Injektion* innerhalb von 24 Stunden auszukommen.

Surfen bildet mit *Insulin ein eiweißfreies*, schwer lösliches Salz einer bis Chinolinverbindung (DORZBACH). Das Surfen-Insulin wurde von UMBER in die Therapie eingeführt. Es ist das bei uns heute meist verwandte Depotinsulin Hoechst klar. De

(Zwieback Leibniz Keks u a) zu geben Wegen ihrer schnellen Resorbierbarkeit sollte man nicht mehr als die Hälfte der in der Standarddiät erlaubten Kohlenhydrat mengen unter besonderer Berucksichtigung einer gleichmaßigen Verteilung zufuhren 25 g Kohlenhydrate sind enthalten in 30 g Zwieback 30 g Honig und 30 g Leibniz Keks

Rohkost und *vegetarische Ernahrung* kann man aus denselben Indikationen wie bei stoffwechselgesunden Menschen als vorubergehende Heildiaten (uber Wochen oder hochstens einige Monate) auch bei Zuckerkranken anwenden Langdauernde Verab folgung kann wegen des Fehlens biologisch hochwertigen Eiweißes das Auftreten der Spätkomplikationen begunstigen (S 309) Bei jugendlichen Zuckerkranken kann der Mangel an Kochsalz zu Insulinresistenz (S 346) fuhren

Kempner empfiehlt die von ihm fur die Behandlung von Arteriosklerose und Hochdruck inaugurierte *Reisdiat* auch fur Zuckerkranke Er beobachtete nicht nur einen gunstigen Einfluß auf die Gefäßkomplikationen sondern gleichzeitig ein Ab sinken des Blutzuckers und des Insulinbedarfs

Bei acidotischen Diabetikern sind die *antiketogenen Diaten* unentbehrlich Sie be ruhen auf der von von Noorden zuerst gemachten Beobachtung daß es bei der Ver abfolgung reiner Kohlenhydrate nach anfänglichem Anstieg des Blutzuckers meist schnell zur Beseitigung der Acidose und Besserung der Stoffwechsellage kommt

Als antiketogene Diaten kommen in erster Linie die von von Noorden eingefuhrten Hafertage oder besser noch Hafer Obst Tage in Frage Von den Faltaschen Mehl fruchttagen wird nur noch selten Gebrauch gemacht

Die *Haferdiat* muß moglichst fettarm sein Man gibt in funf bis sechs Einzelportio nen uber den Tag verteilt 150—200 g Hafergrutze in Suppen oder Breiform seltener in Form von Hafergebäck Zur Verbesserung des Geschmacks kann man Zitronen Gurken Tomaten oder grunen Salat und ein bis zwei Gläser guten alten Rotwein hin zugeben

Bei *Hafer Obst Tagen* gibt man zur Haferdiät rohes oder ungesußtes gekochtes Obst in unbegrenzten Mengen Die Hafer Obst Tage werden von den Patienten oft als eine sehr angenehme Abwechslung empfunden Ihre gunstige Wirkung beruht auf dem Gehalt des Obstes an Fructose (S 332)

Auch bei Magen und Darmstorungen die eine Schonkost erforderlich machen verwendet man die Hafer Tage bei Diarrhoen die von Moro empfohlene Apfeldiat (geriebener Apfel ad libitum)

Die *freie Diat* wurde 1933 von Stolte fur den kindlichen Diabetes eingefuhrt Auch heute findet sie noch häufig Anwendung (Weisse 1951 Larsson Lichtenstein und Thomsen 1952 Engleson 1954) Wir lehnen sie zusammen mit vielen anderen Klinikern fur den Diabetes des Erwachsenen aber auch fur die Zuckerkrankheit im Kindesalter scharfstens ab da sie unkontrollierbare Verwilderungen des Stoffwech sels verursacht und das Auftreten der Kapillarschaden (S 303) begunstigt

Die Bezeichnung freie Kost ist irrefuhrend John schlägt die Bezeichnung libe rale Diät vor Fanconi spricht neuerdings von einer Normalkost (S 309) Stolte erlaubte alle Sußigkeiten Als Maßstab fur die Ernährung diabetischer Kinder diente ihm der Appetit Es muß drei bis viermal täglich Insulin gespritzt werden Bossert fordert als einzige Einschränkung daß die Kinder „nicht zu viel Bonbons und sußen Kuchen essen sollen Die Ernährung im Kindesalter wird später (S 358) besprochen

Kristallsuspensionen des Insulins

Die Behandlung mit Mischinsulinen stellt die sicherste Methode dar um konstante Einstellungen zu erreichen Dabei sind allerdings bei schweren Fallen oft zwei Injektionen notig Dem Ziel mit einer Injektion auszukommen ist man durch die Schaffung neuer Insuline naher gekommen deren Prinzip darauf beruhen soll daß infolge bestimmter Zusammensetzung die Resorption am Tage schneller und in der Nacht langsamer erfolgt

Es ist ohne weiteres verstandlich daß eine Behandlung mit einmaligen großen Dosen Insulin gewisse Voraussetzungen erfullen muß Vor der Einstellung muß mittels Alt Misch oder Depotinsulinen eine optimale Stoffwechsellage geschaffen werden Erst dann empfiehlt es sich auf die neuen Insuline umzuschalten und zwar eine um 4—8 E hohere Dosis zu wahlen Im weiteren Verlauf ist es dann meist moglich mit der Menge langsam zuruckzugehen Ganz besonders zu beachten sind die exakte Einhaltung der Diat gleichmaßige korperliche Belastung und punktliche Insulininjektionen In Fallen von labilem kindlichem Diabetes und bei Menschen mit unregelmaßiger Lebensweise sollte man bei zwei Injektionen Mischinsulin bleiben Die Diat muß der Insulinwirkung angepaßt werden Oftmals ist es notig in den fruhen Nachmittagsstunden eine kohlenhydratreiche Mahlzeit einzuschieben und dafur die morgendlichen Kohlenhydratgaben niedriger zu halten Bei Infekten und anderen die Stoffwechsellage verschlechternden Komplikationen muß man vorubergehend wieder auf Alt oder *Mischinsuline zuruckgehen* (S 323)

Es befinden sich mehrere Kristallsuspensionen von Insulin im Handel

Beim *Insulin NPH 50* (HAGEDORN) bedeuten N = neutrale Reaktion P = Protamin Zink H = Verbesserung durch Hagedorn 50 — die Protamin Menge 0 50 mg je 100 E Das Insulin ist nur zum Teil mit Protamin abgesattigt Das Praparat soll uber 28 Stunden wirken MARBLE und Mitarbeiter berichten auch bei schweren Fallen einschließlich Jugendlicher uber gute Erfahrungen bei der Verwendung einer einzigen Injektion Sie geben Dosen bis zu 120 E

Long Insulin Hoechst wurde von uns in den letzten Jahren zusammen mit den Hoechster Farbwerken (DORZBACH und LINDNER) entwickelt und klinisch erprobt Es basiert auf der Moglichkeit Insulin mit einem in weiten Grenzen variierten Surfengehalt in Kristallform herzustellen Eine abgestufte Depotwirkung ist dadurch gegeben daß verschiedene Kristallisate in wasseriger Losung nebeneinander vorhanden sind Mittels des Long Insulins gelingt es bei 60—70% mittelschwerer und auch schwerer Diabetiker mit einer Injektion auszukommen Die Schockwirkung ist auffallend gering *Trotzdem pflegen wir niemals uber 80 E hinauszugehen*

Das Prinzip der von HALLAS MOLLER JERSHILD PETERSEN und SCHLICHTKRULL *eingefuhrten Verzogerungsinsuline* Lente Semilente und Ultralente beruht darauf daß man allein durch *Anderung der Kristallgroße* des Insulins und durch *Zinkzusatz* die Resorption beliebig verandern kann Voraussetzung ist daß *interferierende Ionen (Phosphat Citrat u a)* fehlen Diese neuen Insuline haben Verzogerungswirkungen von 18—30 Stunden Das Insulin Lente ähnelt am meisten dem Insulin NPH 50 und dem Long Insulin Das Insulin Semilente wirkt schneller das Ultralente langsamer Durch Mischungen der letzteren mit dem Lente Insulin kann man die Verzogerungswirkung je nach Lage des Falles modifizieren Ein Nachteil scheint darin zu liegen daß durch die Verwendung von drei verschiedenen Insulinen die Behandlung unnotig kompliziert wird

Eine *vorübergehende Insulinbehandlung* führen wir gelegentlich bei älteren Diabetikern zur Verbesserung der Bilanz durch, außerdem bei Neuerkrankungen in der Phase der genitalen Involutionen. Hier gelingt es oft, funktionelle Störungen der Relation zwischen A- und B-Zellen zu beseitigen und die Erkrankung ins Stadium der Latenz zurückzubringen (S. 345).

Kontraindikationen der Insulinbehandlung gibt es nicht.

Vorsicht ist bei allen Herz- und Gefäßkrankheiten, insbesondere bei der Hypertonie, der Coronarsklerose (S. 308) sowie der Retinopathie (S. 312) geboten. Hier ist das Auftreten von hypoglykämischen Schocks besonders gefährlich, da bedrohliche Blutungen entstehen können.

Das Insulin findet Anwendung in Form des *Alt-Insulins*, der *Depotinsuline* und der *Mischinsuline* (Depot- und Alt-Insulin). Neuerdings sind *Verzögerungsinsuline* mit abgestufter Wirkung entwickelt worden mit dem Ziel, möglichst mit einer Injektion am Tage auszukommen. Jedes Insulin hat seine besonderen Indikationen.

Als *allgemeine Regeln* gelten:

Bei unkomplizierten Fällen soll eine Dosis von 80 E. innerhalb von 24 Stunden möglichst nicht überschritten werden. Die meisten Kranken kommen mit 20—60 E. aus. Nur bei Komplikationen können vorübergehend sehr viel größere Insulinmengen nötig werden.

Niemals darf ein insulinbehandelter Zuckerkranker bei Appetitlosigkeit oder aus anderen Ursachen das Insulin auch nur vorübergehend fortlassen. In einer unsachgemäßen Unterbrechung der Insulinbehandlung liegt heute die häufigste Ursache für das Auftreten comatöser Zustände (S. 324).

Man soll mit dem Insulin nicht herumprobieren, sondern am besten sofort mit der errechneten Menge beginnen (S. 338). Dazu gehört eine gewisse Erfahrung. Ein Wechsel der Insulinpräparate führt oft zu vorübergehenden Stoffwechselverschlechterungen.

Während der ersten Zeit der Insulineinstellung sollte an der Ernährung möglichst nichts geändert werden. Auch ist darauf zu achten, daß die gewohnte körperliche Betätigung möglichst beibehalten wird, um spätere Schocks zu vermeiden.

Die Überwachung der Insulinbehandlung erfolgt unter Kontrolle des Nüchternblutzuckers und der am besten in zwei getrennten Portionen ermittelten Harnzuckerausscheidung in 24 Stunden. Nur bei schwer einstellbaren Kranken sind Blutzuckertagesprofile erforderlich. Die oft recht schwierige Deutung der Profile darf nur von einem in Diabetesfragen erfahrenen Arzt vorgenommen werden.

Alt-Insulin

Beim Alt-Insulin handelt es sich um eine klare, saure, wässerige Lösung des Insulins. Die Injektion muß subcutan erfolgen. Infolge schneller Resorption setzt die Wirkung schon nach einer Stunde ein und ist meist nach drei bis vier Stunden abgeklungen. Im Verlaufe von 24 Stunden sind daher häufigere kleine Einzeldosen von Alt-Insulin nötig. Eine halbe bis dreiviertel Stunde nach der Injektion muß eine kohlenhydrathaltige Mahlzeit gegeben werden.

Einzeldosen von 24 E. sollte man nicht überschreiten.

Absolute Insulinresistenz gehort zu den großten Seltenheiten Wir sahen sie nur einmal bei einem Fall von Bronzediabetes (S 317)

Eine *teilweise Insulinresistenz* findet sich sehr häufig, sie charakterisiert den Gegenregulationsdiabetes (S 292) In vielen Fallen gelingt es, die Resistenz durch Sexualhormone zu beseitigen (S 354) Rontgenbestrahlungen der Hypophyse konnen aber nur bei Diabetikern mit Zeichen hypophysärer Storungen, gelegentlich von Nutzen sein Bei extremen, sonst aussichtslosen Fällen von „long term diabetes" (S 308) sah LUFT ein Schwinden der Insulinresistenz nach Hypophysektomie Insulinresistenz findet man weiterhin bei Nebennierenrindentumoren und bei Hyperthyreosen Auch zum Bilde der extrainsulären Reizglucosurie gehort sie

Starke, aber vorubergehende Insulinresistenz kann durch Acidosen ausgelost werden Das klassische Beispiel ist das diabetische Coma, bei dem anfangs gewaltige Insulinmengen notwendig sein konnen (S 350) Es wird angenommen daß das Insulin entweder durch die Acidose selbst oder durch Einwirkungen der Nebennierenrinde zerstort wird Auf einer latenten Acidose (ohne Acetonurie) beruht zum Teil die mangelhafte Insulinwirkung nach reichlicher Fettzufuhr (S 329)

Auch Begleitkrankheiten des Diabetes konnen fur Insulinresistenz verantwortlich sein Carcinome Pancreaskrankheiten, Lebercirrhosen, besonders aber Infekte aller Art Die Ursachen sind umstritten Fruher schuldigte man fur eine Insulininaktivierung die bei Infekten vermehrt vorkommenden tryptischen Fermente der Leucocyten an heute eine durch die Komplikationen bedingte Dysfunktion der Nebennierenrinde im Sinne von SELYE Zur Überwindung der Resistenz bei Komplikationen sind vorubergehend sehr große Insulinmengen ähnlich wie beim Coma, notwendig Unzweifelhaft kann auch durch Vitaminmangel, vor allem der B Vitamine, Insulinresistenz ausgelost werden die sich durch Zufuhr von Riboflavin und Nicotinsäureamid beheben laßt

Über die besprochenen Ursachen hinaus gibt es eine Anzahl von Hypothesen uber das Zustandekommen von Insulinresistenzen Von ihnen sei nur der von BORNSTEIN und TREWHELLA u a beschriebene Antiinsulinfaktor im Serum erwahnt

Das Gegenbild der Insulinresistenz ist eine *Überempfindlichkeit gegenuber schon minimalen Insulindosen* Wir finden sie ofter bei labilen jugendlichen Diabetikern bei einzelnen Fallen von Lebercirrhose, vor allem aber bei fortgeschrittenen Glomerulosklerosen (S 314) Starke Insulinreaktionen kommen ferner bei der seltenen Kombination von Diabetes und Morbus Addison vor In der Literatur sind 46 Fälle beschrieben worden (STANTON und Mitarbeiter) Wahrend der Entwicklung der Addisonschen Krankheit sinkt der Insulinverbrauch

Gefahren der Insulinbehandlung

Bei Diabetikern ohne Komplikationen werden bei sachgemäßer Anwendung von Insulin keinerlei Organschädigungen beobachtet Das Insulin ist jedoch kein indifferentes Mittel bei herz und gefaßgeschädigten Diabeteskranken ist es vorsichtig anzuwenden (S 337)

Bei der Einleitung einer Insulinbehandlung kann es gelegentlich zum vorubergehenden Auftreten von *Insulinodemen* kommen, vor allem bei Zuckerkranken mit Anacidität Meist findet man eine Hyperchloramie, niemals verminderten Chloridgehalt nach FALTA ist jedoch das Natriumion verantwortlich Bei kochsalzfreier

Abb. 67. *Einstellung eines Diabeteskranken mit Insulin-Stoßtherapie* und anschließender Zusammenlegung der Dosen.

Scheidet also ein Patient 250 g Zucker aus, benötigen wir unter Berücksichtigung eines Glucoseäquivalents von 4 g 60 E Insulin. In diesem Falle beginnen wir mit 20 E morgens, 16 E mittags, 16 E vor dem Abendessen und 8 E nachts um 2 Uhr.

Der *Zeitpunkt der Insulininjektionen* ist von entscheidender Bedeutung. Oftmals reichen bei sehr insulinbedürftigen Zuckerkranken die über den Tag verteilten Dosen nicht aus, um eine befriedigende Bilanz zu erzielen. Das ist besonders dann der Fall, wenn die normale Rhythmik der Glykogenbildung (MOLLERSTROM) gestört ist. Beim Stoffwechselgesunden ist der Glykogengehalt der Leber in den Morgenstunden hoch (niedriger Blutzucker) und gegen Mittag am tiefsten (hoher Blutzucker), in den Abendstunden und während der Nacht erfolgt dann wieder eine Zunahme (Blutzuckerabfall). Diese Regulation ist bei vielen Diabetikern in dem Sinne gestört, daß der Blutzucker schon in den Abendstunden anzusteigen beginnt, um am nächsten Morgen oft sehr hohe Werte zu erreichen. Diese „Morgenspitze" der Blutzuckererhöhung kann man nach STAUB durch eine kleine *nächtliche Insulingabe* abschneiden. Wenn der Tagesrhythmus mit einem niedrigen Blutzucker beginnt, nimmt auch die Glucosurie beträchtlich ab. Das Glucoseäquivalent der nächtlichen Insulindosis ist ganz besonders groß. Man kann oftmals allein durch eine andere Insulinverteilung unter Verwendung einer Nachtinjektion erhebliche Verbesserungen der Kohlenhydratbilanz erzielen (Abb. 66).

Die klinischen Bilder der Schockzustande nach Alt- und Depotinsulinen sind ver schieden Spontanhypoglykamie und Hyperinsulinismus werden gesondert bespro chen (S 361)

Der *hypoglykamische Symptomenkomplex nach Alt Insulin* ist nicht an die Hohe des Blutzuckers gebunden Er hangt ab von der Schnelligkeit des Blutzuckerabfalls und der dadurch bedingten Starke der Gegenregulation, insbesondere der Adrenalinaus schuttung aus den Nebennieren (S 300) Der Schock nach Alt Insulin kann also auch bei normalem oder sogar erhohtem Blutzucker auftreten

Die ersten klinischen Symptome sind Muskelschwache und Heißhunger Später treten allgemeine Unruhe, Schweißausbruche und Herzklopfen bis zu Kollapszustan den als Folge der Adrenalinmobilisierung hinzu Zu Krampfen kommt es beim Men schen im Gegensatz zum Tier im allgemeinen nicht Durch Mobilisierung der Gly kogendepots konnen betrachtliche Acidosen auftreten Bei schweren Fallen von Insulinuberdosierung und besonders bei labilen Diabetikern konnen infolge Glucose mangel des Gehirns cerebrale Symptome das Bild beherrschen, von leichter Aufgeregt heit bis zu schwerstem Delirium, von geringer Mudigkeit bis zum ausgesprochenen Coma Der Schock nach Alt Insulin kann mit ziemlich plotzlich eintretender Bewußtlosigkeit beginnen, ohne daß die anderen typischen Symptome vorangegan gen sind Hypoglykamische Reaktionen konnen durch ungewohnte korperliche Belastungen ausgelost oder verstarkt werden (S 355)

Der *hypoglykamische Symptomenkomplex nach Depotinsulinen* ist bedingt durch einen Zuckermangel der Gewebe Er tritt erst dann in Erscheinung, wenn der Blut zucker auf extrem niedrige Werte abgesunken ist Hier setzen die Gegenregulationen infolge des langsameren Absinkens des Blutzuckers nicht oder nicht in demselben Maße ein wie nach Alt Insulin

Klinisch stehen im Vordergrunde Unlust, Depressionen und sehr oft migraneartı ger Kopfschmerz Die Zeichen der Adrenalinvergiftung fehlen In schweren Fallen konnen die nach Alt Insulin beschriebenen cerebralen Symptome vorhanden sein Sehr oft kommt es zu unbemerkten „stummen Schocks" (KATSCH) wahrend der Nacht Die Kranken klagen am nachsten Morgen uber Kopfdruck und leichte Be nommenheit Der Nuchternblutzucker kann dann infolge der Gegenregulationen sehr hoch, die nachtliche Glucosurie betrachtlich sein

Die Differentialdiagnose zwischen einem hypoglykamischen Schock mit Bewußt losigkeit und einem diabetischen Coma ist gelegentlich schwierig Am sichersten ent scheidet die Blutzuckerbestimmung Die Atmung ist im Schock fast normal, es be steht kein Acetongeruch Im Coma ist sie meist tief, pausenlos, bei starkem Aceton geruch Der Puls ist im hypoglykamischen Schock verlangsamt und oft irregulär, im Coma klein und beschleunigt Die Haut und die Schleimhaute der Mundhohle sind im hypoglykamischen Schock feucht, im Coma trocken Die Hypotonie der Bulbi im Coma ist bereits besprochen worden, im hypoglykamischen Schock werden angegeben fest. Als weitere Symptome fur einen hypoglykamischen Schock werden angegeben stierer Blick ins Leere bei Augenaufschlag, Doppeltsehen und beiderseitig positiver Babinski

Die *Behandlung hypoglykamischer Zustande* besteht in reichlicher Zufuhr von Trau benzucker Falls moglich sollte man oral Fruchtsafte, die mit Glucose und Fructose gesußt sind, geben Andernfalls muß intravenos hochkonzentrierter Traubenzucker (20 cm³, 50%) zugefuhrt werden Der Erfolg stellt sich meist nach wenigen Minuten ein Man muß aber wissen, daß eine einmalige Zuckerzufuhr oft nicht genugt Darum

Verzögerungswirkung ist geringer (maximale Blutzuckersenkung nach sechs bis acht Stunden). Es erscheint uns deshalb der neuzeitlichen Diabetesbehandlung besser angepaßt als das Protamin Zink Insulin, aber im allgemeinen nur dann, wenn man zwei Injektionen am Tage gibt.

Globin, ein aus dem Blutfarbstoff gewonnener Eiweißkörper, ist im Globin Insulin enthalten, das fast ausschließlich in den anglo amerikanischen Ländern verwandt wird; es hat eine verhältnismäßig geringe Verzögerungswirkung.

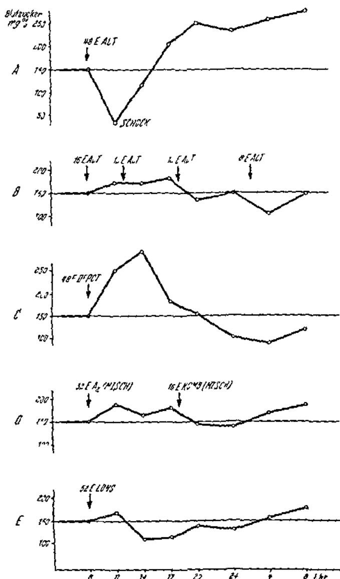


Abb. 68. *Die Wirkung verschiedener Applikationsformen der gleichen Insulindosis*

Die klinischen Bilder der Schockzustände nach Alt- und Depotinsulinen sind ver-
schieden. Spontanhypoglykämie und Hyperinsulinismus werden gesondert bespr-
chen (S. 361).

Der *hypoglykämische Symptomenkomplex nach Alt-Insulin* ist nicht an die Höhe des
Blutzuckers gebunden. Er hängt ab von der Schnelligkeit des Blutzuckerabfalls und
der dadurch bedingten Stärke der Gegenregulation, insbesondere der Adrenalinaus-
schüttung aus den Nebennieren (S. 300). Der Schock nach Alt-Insulin kann also auch
bei normalem oder sogar erhöhtem Blutzucker auftreten.

Die ersten klinischen Symptome sind Muskelschwäche und Heißhunger. Später
treten allgemeine Unruhe, Schweißausbrüche und Herzklopfen bis zu Kollapszustän-
den als Folge der Adrenalinmobilisierung hinzu. Zu Krämpfen kommt es beim Men-
schen im Gegensatz zum Tier im allgemeinen nicht. Durch Mobilisierung der Gly-
kogendepots können beträchtliche Acidosen auftreten. Bei schweren Fällen von
Insulinüberdosierung und besonders bei labilen Diabetikern können infolge Gluco e-
mangel des Gehirns cerebrale Symptome das Bild beherrschen, von leichter Aufgeregt-
heit bis zu schwerstem Delirium, von geringer Müdigkeit bis zum ausgesprochenen
Coma. Der Schock nach Alt-Insulin kann mit ziemlich plötzlich eintretend r
Bewußtlosigkeit beginnen, ohne daß die anderen typischen Symptome vorangegan-
gen sind. Hypoglykämische Reaktionen können durch ungewohnte körperl he
Belastungen ausgelöst oder verstärkt werden (S. 355).

Der *hypoglykämische Symptomenkomplex nach Depotinsulinen* ist bedingt durch
einen Zuckermangel der Gewebe. Er tritt erst dann in Erscheinung, wenn der Blut-
zucker auf extrem niedrige Werte abgesunken ist. Hier setzen die Gegenregulationen
infolge des langsameren Absinkens des Blutzuckers nicht oder nicht in demselben
Maße ein wie nach Alt-Insulin.

Klinisch stehen im Vordergrunde: Unlust, Depressionen und sehr oft migräneart-
ger Kopfschmerz. Die Zeichen der Adrenalinvergiftung fehlen. In schweren Fällen
können die nach Alt-Insulin beschriebenen cerebralen Symptome vorhanden sein.
Sehr oft kommt es zu unbemerkten „stummen Schocks" (KATSCH) während d r
Nacht. Die Kranken klagen am nächsten Morgen über Kopfdruck und leichte Be-
nommenheit. Der Nüchternblutzucker kann dann infolge der Gegenregulationen sehr
hoch, die nächtliche Glucosurie beträchtlich sein.

Die Differentialdiagnose zwischen einem hypoglykämischen Schock mit Bewußt-
losigkeit und einem diabetischen Coma ist gelegentlich schwierig. Am sichersten ent-
scheidet die Blutzuckerbestimmung. Die Atmung ist im Schock fast normal, es be-
steht kein Acetongeruch. Im Coma ist sie meist tief, pausenlos, bei starkem Aceton-
geruch. Der Puls ist im hypoglykämischen Schock verlangsamt und oft irregulär, im
Coma klein und beschleunigt. Die Haut und die Schleimhäute der Mundhöhle sind im
hypoglykämischen Schock feucht, im Coma trocken. Die Hypotonie der Bulbi im
Coma ist bereits besprochen worden; im hypoglykämischen Schock sind die Augäpfel
fest. Als weitere Symptome für einen hypoglykämischen Schock werden angegeben:
stierer Blick ins Leere bei Augenaufschlag, Doppeltsehen und beiderseitig positiver
Babinski.

Die *Behandlung hypoglykämischer Zustände* besteht in reichlicher Zufuhr von Trau-
benzucker. Falls möglich, sollte man oral Fruchtsäfte, die mit Glucose und Fructo e
gesüßt sind, geben. Andernfalls muß intravenös hochkonzentrierter Traubenzucker
(20 cm³ 50%) zugeführt werden. Der Erfolg stellt sich meist nach wenigen Minuten
ein. Man muß aber wissen, daß eine einmalige Zuckerzufuhr oft nicht genügt. Darum

Verzögerungswirkung ist geringer (maximale Blutzuckersenkung nach sechs bis acht Stunden) Es erscheint uns deshalb der neuzeitlichen Diabetesbehandlung besser angepaßt als das Protamin Zink Insulin, aber im allgemeinen nur dann, wenn man zwei Injektionen am Tage gibt

Globin, ein aus dem Blutfarbstoff gewonnener Eiweißkörper, ist im Globin-Insulin enthalten, das fast ausschließlich in den anglo amerikanischen Ländern verwandt wird, es hat eine verhältnismäßig geringe Verzögerungswirkung

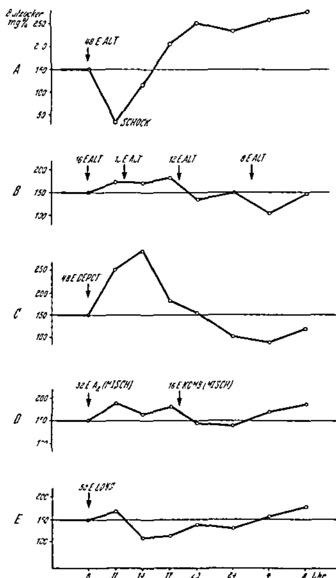


Abb 68 *Die Wirkung verschiedener Applikationsformen der gleichen Insulindosis*

Eine Coma Therapie kann nur dann optimal sein wenn die Stoffwechsellage f rt *laufend* Tag und Nacht durch Laboratoriumsuntersuchungen wie Blutzucker Harnzucker Ketonkorper Alkalireserve Reststickstoff und Elektrolytbe t m mungen *überwacht wird*

Über die Dosierung des *Insulins* beim Coma gehen die Ansichten auseinander M n muß unterscheiden zwischen den Anfangsdosen die zur Überwindung der In ul n resistenz (S 345) notig sind und den Dosen nach deren Beseitigung Es ist kein Zwe fel daß fruher vor allem im Anfang zu geringe Insulinmengen verabfolgt wurd n. JOSLIN fand ein Absinken der Letalitat von 18% auf 3% bei Erhohung von 83 E t 2?0 E Insulin in den ersten drei Stunden Andererseits werden in der Literatu denen heroische Dosen (FALTA) notig gewesen sein soll n gar 53000 E zum Teil intravenos) GRAFE zur Rettung eines Comatosen not nplikationen gehandelt haben Ohn schreibe Dann kann es sich I ... H, HEGGLIN HEINSEN CONSTAM u a seien Dann kann es sich I Übereinstimmung mit KA ... H, HEGGLIN HEINSEN CONSTAM u a diese halten wir in Übereinstimmung mit KA sondern sogar fur bedenklich Es erschent so große Dosen nicht nur fur uberflussig sondern sogar fur bedenklich Es erscheint uns unvorstellbar daß sie vor allem bei intravenoser Verabreichung noch sinnvoll in die Stoffwechselregulationen eingreifen konnen

Wir verabfolgen innerhalb der ersten 24 Stunden bei leichten Fallen 200—300 E be schweren im allgemeinen nicht uber 500—600 E Die hochste von uns gegebene Insulinmenge betrug bei einem Kranken mit einem fieberhaften Infekt 1?10 E in KATSCH gibt noch geringere Mengen in den ersten zehn bis elf Stunden 100 E in 24 Stunden 160 E

Die Insulinbehandlung muß moglichst fruhzeitig schon vor der Einweisung in e ne Klinik durch den behandelnden Arzt eingeleitet werden Je nach der Schwere des Falles sollte er 20—60 E Alt Insulin subcutan geben In der Klinik gibt man dann unter genauer Kontrolle des Blutzuckerspiegels sofort 40—100 E Alt Insulin zum Teil intravenos zum Teil subcutan Die intravenose Injektion muß moglichst niedr gehalten und zusammen mit Traubenzucker gegeben werden Sie ist vor allem be schlechtem Kreislauf und bei Ödemen indiziert Die anfanglichen Dosen mussen be schweren Fallen gelegentlich ein oder mehrere Male wiederholt werden

Unabhangig von der ersten großeren Insulingabe verabfolgen wir im Sinne d r besprochenen Stoßtherapie kleine subcutane Einzeldosen von 10—12 E Alt Insulin in Abstanden von einhalb bis drei Stunden Mit Ruckbildung der comatosen Ersche nungen zieht man diese Dosen langsam auseinander Spater wird auf Depot od r Mischinsulin ubergegangen (S 340) Fraktionierte kleine Insulindosen wirken phy siologischer als große Einzelgaben man spart Insulin schont die Gegenregulat onen und vermeidet die Schockgefahr

Die alte Streitfrage ob man gleich zu Beginn der Comabehandlung *Traubenzucke* zufuhren soll ist nicht entschieden Viele Kliniker haben ihre Ansicht nach der einen oder anderen Richtung geandert Der auf den ersten Blick logischen Ansicht daß im Coma ohnehin zuviel Glucose im Organismus vorhanden ist steht die vielfach be ta tigte bislang nicht sicher erklärbare klinische Erfahrung gegenuber daß Patienten unter Traubenzuckerzufuhr schneller aus dem comatosen Zustand erwachen FALTA sprach sich fruher gegen Traubenzucker aus in der letzten Auflage seines Buche (1944) halt er ihn von vornherein fur unbedingt notig JOSLIN und KATSCH geben Traubenzucker erst dann wenn der Blutzucker normalisiert ist Es gibt zwe fello viele Grunde fur und gegen eine Traubenzuckerbehandlung (BERTRAM 1953) Nach

Sonderindikationen der Insulinbehandlung

Eine *vorübergehende Insulinbehandlung* führt bei älteren Diabetikern mit entgleister Stoffwechsellage öfters zu Bilanzverbesserungen und Hebung des Allgemeinbefindens, die auch nach Absetzen des Insulins bestehen bleiben. Da meist latente Acidosen, die auch ohne Ketonurie vorhanden sein können, die Stoffwechselverschlechterung bedingen, beginnen wir mit kleinen Dosen Alt-Insulin und schalten dann auf Depot- oder Mischinsuline um (Abb. 8—10). Eine derartige „Beurlaubung des Pancreas" führen wir einige Wochen durch. Das Insulin darf nur langsam wieder abgesetzt werden.

Bei *neu erkrankten Diabetikern im Involutionsalter* gelingt es in einer großen Anzahl von Fällen — vor allem bei adipösen Männern im Alter von 50—60 Jahren, seltener bei Frauen im beginnenden Klimakterium — durch eine sofortige Insulinbehandlung die Krankheit innerhalb einiger Wochen in das Stadium der Latenz zurückzubringen. Wir glauben, daß der Diabetes bei diesen Fällen zunächst nur auf funktionellen Störungen des Verhältnisses zwischen A- und B-Zellen mit einem Überwiegen der A-Zellen beruht und daß durch ihre Beseitigung Dauerschädigungen der B-Zellen und damit ein permanenter Diabetes verhütet werden können. Voraussetzung für einen Dauererfolg ist die strikte Einhaltung der Diät. Gelegentlich findet man bei diesen Kranken Insulinresistenzen, die durch eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens bedingt sind. Man kann sie oft durch gleichzeitige Verabfolgung von Sexualhormonen (100—200 mg Testoviron innerhalb von zwei Wochen) beseitigen.

Schwere *Operationen* kann man heute bei Zuckerkranken ohne wesentlich größeres Risiko als bei Stoffwechselgesunden durchführen. Dazu ist die enge Zusammenarbeit von Chirurgen und Internisten erforderlich. Das Auftreten einer Acidose, das durch eine Nahrungsbeschränkung, den Operationsschock, die Narkose u. a. bedingt sein kann, muß unter allen Umständen vermieden werden. Da Äthernarkosen beträchtliche Hyperglykämien verursachen, soll man soweit möglich intravenöse, lokale oder Gasbetäubungen anwenden. Auch die Curarenarkose ist unbedenklich. Falls anfangs keine Nahrung zugeführt werden kann, muß man unter Insulinschutz mehrfache intravenöse (20—40 cm³ einer 20—50% Lösung) und zusätzliche subcutane Traubenzuckerinfusionen (1—2 l einer isotonischen Lösung) geben. Während der Operation und in den folgenden Tagen muß der Insulinbedarf durch Alt-Insulin gedeckt werden, falls nötig im Sinne einer Stoßtherapie (S. 339).

Reduzierung der Insulindosis

Es ist ein Kunstfehler, bei eingestellten Diabetikern das Insulin aus irgendeinem Grunde fortzulassen oder zu schnell zu reduzieren. Auch bei völliger Nahrungskarenz muß immer noch ein Teil des sonst gegebenen Insulins (die Hälfte bis zwei Drittel der Menge) gespritzt werden. In einer unsachgemäßen Reduzierung der Insulindosis liegt die häufigste Ursache für das Auftreten comatöser Zustände (S. 325). Zu schnelles Absetzen des Insulins führt zu einem Versagen der bei jedem Zuckerkranken noch vorhandenen Eigeninsulinproduktion und damit zu einem Zusammenbruch des Stoffwechsels.

Insulinresistenz

Eine Insulinresistenz liegt vor, wenn der diabetische Stoffwechsel auf parenteral zugeführtes Insulin gar nicht oder nur mit einer sehr geringen, der zugeführten Dosis nicht entsprechenden Blutzuckersenkung reagiert. Sie kann aus verschiedenen Ursachen auftreten.

An *besonderen Maßnahmen* sind zu nennen gleichmäßige Wärmezufuhr wegen d r anfangs starken Hypothermien (Lichtbogen, aber vorsichtig!), energische Darment leerungen, Katheterisierung der Harnblase Gelegentlich besteht ein hochgrad ger Meteorismus der durch eine Gastrektasie bedingt ist, die manchmal enorme Ausmaße annehmen kann und u a röntgenologisch nachweisbar ist In solchen Fällen können Magenspülungen mit warmem Wasser durch eine intranasal eingeführte Sonde von Nutzen sein Dabei ist wegen der Kollapsgefahr jedoch größte Vorsicht am Platze

Perorale Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoff derivaten

Jahrzehntelange Bemühungen um orale Antidiabetica, die zu echten Stoffwechsel verbesserungen führen sind vor zwei Jahren von Erfolg gekrönt worden Heute stehen zwei Substanzen zur Verfügung, die unter den Bezeichnungen BZ 55 und D 860 klinisch erprobt worden sind Sie gehören beide zur Gruppe der Sulfonylharn stoffe

Das Präparat *BZ 55* ist N_1 Sulfanilyl N_2 n butylcarbamid, ein Sulfonamid, das von HAACK synthetisiert wurde Bei der klinischen Erprobung seiner antibacteriellen Wirksamkeit wurden Nebenwirkungen beobachtet, die FRANKE und FUCHS im Jahre 1954 als erste veranlaßten, die Substanz als Antidiabeticum zu verwenden Die Indi kationen dazu wurden dann von uns in umfangreichen Untersuchungen erarbeitet Über blutzuckersenkende Eigenschaften bestimmter Sulfonamide war erstmals 1941 berichtet worden Tierexperimentelle Untersuchungen mit dem von VONKENNEL und KIMMIG synthetisierten p Aminobenzolsulfonamidisopropylthiodiazol (IPTD) hat vor allem LOUBATIERES durchgeführt Eine klinische Erprobung des IPTD bei Diabeti kern wurde erst nach den von uns veröffentlichten Erfahrungen mit BZ 55 vorge nommen Sie ergab daß dem Mittel eine geringere antidiabetische Wirkung zukommt

Beim *D 860* handelt es sich um N 4 methylbenzolsulfonyl N butylharnstoff Hier wurde die Aminogruppe durch eine Methylgruppe ersetzt Dadurch hat es keinen Sulfonamidcharakter Über klinische Erfahrungen berichteten STOTTER (1955) und später in einer Gemeinschaftsarbeit BANDER CREUTZFELDT und viele andere (1956)

BZ 55 ist in Deutschland unter den Warenzeichen Nadisan und Invenol in Frank reich als Glucidoral in den USA als Orabetic und Carbutamid in Gebrauch D 860 wird in Deutschland als Rastinon und Artosin, in den USA als Orinase und Tolbut amid bezeichnet

Der *Wirkungsmechanismus* der oralen Antidiabetica ist noch nicht bekannt Ein wesentlicher Angriffspunkt liegt sicher im Pancreas selbst In dieser Frage steht zur Diskussion, ob eine Hemmung der A Zellen oder eine Stimulierung der B Zellen das wirksame Prinzip darstellen Klinische Beobachtungen sprechen mehr für die erstere Annahme Es ist möglich, daß noch periphere Wirkungen hinzukommen eine Hem mung der Insulinase (S 249) oder eine Änderung der Zellpermeabilität in Leber und Muskulatur Hinsichtlich der antidiabetischen Wirkung bestehen zwischen dem BZ 55 und D 860 keine prinzipiellen Unterschiede Vom D 860 werden — zumindest im Anfang — höhere Dosen gebraucht

Entscheidend für den Erfolg ist die richtige *Indikationsstellung* Sie beruht im wesentlichen auf der Unterteilung der von SCHMIDT und LORANT beschriebenen

Kost treten Ödeme auf wenn gleichzeitig Natriumbicarbonat gegeben wird, nicht bei Kaliumbicarbonat Besonders beunruhigt werden die Kranken durch vorübergehende *Sehstörungen* infolge von Refraktionsanomalien im Sinne der Presbyopie (S 312) Das Insulin muß unter allen Umständen weitergegeben werden am besten bei kochsalz und flüssigkeitsarmer Kost Falls nötig gibt man Diuretica

Allergische Reaktionen können gelegentlich vorkommen In den letzten Jahren sahen wir sie häufiger und auch in schwererer Form als früher Sie treten meist am achten bis zehnten Tag nach Beginn der Therapie in Form von lokalen Reaktionen auf manchmal aber auch als schwere weit ausgebreitete Urticaria mit starken Schwellungen der Schleimhäute Gelegentlich stehen gastrointestinale Symptome (Diarrhoen) im Vordergrund des klinischen Bildes Die Ursache sind oft die in den Depotinsulinen enthaltenen Resorptionsverzögerer gelegentlich auch die den Insulinen zugesetzten Desinfizientien Bei lokalen Reaktionen muß man daran denken daß sie durch den Alkohol in dem die Spritzen aufbewahrt werden bedingt sein können (Durchspülen mit abgekochtem Wasser) Besonders unangenehm ist es wenn das Insulinmolekül selbst die Überempfindlichkeitsreaktionen auslöst In diesen Fällen muß man eine Desensibilisierung vornehmen Dazu sind mehrfach rekristallisierte Insuline (z B der Firma Vitrum Stockholm) mit Erfolg verwandt worden

Harmlose aber doch oft stark belästigende Nebenwirkungen stellen die *Insulinlipodystrophien* dar Es handelt sich dabei entweder um Einschmelzungen (bevorzugt bei Frauen) oder um Lipombildungen (öfters bei Männern) des Fettgewebes Meist treten sie am Orte der Injektionen auf gelegentlich aber auch an Körperstellen die niemals mit dem Insulin in Berührung gekommen sind Man nimmt heute an daß es sich um trophisch nervöse Störungen handelt die über das vegetative Nervensystem zustandekommen Bevorzugt befallen werden Kinder und Frauen zwischen dem 30 und 50 Lebensjahr Männer sehr viel seltener Die Angaben über die Häufigkeit schwanken Nach unseren Beobachtungen findet man sie wenn man darauf achtet bei 15—20% der Diabetiker Atrophien und Lipome können gleichzeitig vorkommen In Insulinlipome injiziertes Insulin wird schlecht resorbiert Es kann dadurch zu beträchtlichen Stoffwechselentgleisungen kommen Zur Vermeidung der Insulinlipodystrophien wird häufiger Wechsel der Einstichstellen empfohlen Oft kommt es zur vollständigen Rückbildung wenn man das Insulin in die tiefsten Senken des Gewebes einspritzt (GÜNTHER) Vitamin B Präparate tragen in einzelnen Fällen zur Rückbildung bei

Eine ausführliche Besprechung erfordert der *hypoglykämische Symptomenkomplex* Das Auftreten schwerer Insulinschocks muß unter allen Umständen vermieden werden Gelegentliche leichtere Schockzustände lassen sich während der Einstellung nicht immer umgehen Aber auch sie erfordern größte Beachtung Bei häufigerem Auftreten bleiben Entgleisungen der Stoffwechsellage nicht aus Zu Dauerschädigungen können die erfreulicherweise nur selten vorkommenden hirnschädigenden, therapieresistenten Insulinschocks (KEYMLING) führen Einmal lösen sie Angiospasmen oder Stasen in den Gefäßen des Zentralnervensystems aus in anderen Fällen rufen sie Veränderungen der Nervenzellen insbesondere der sehr empfindlichen Nissl Substanz, hervor Pathologisch anatomische Veränderungen findet man in Form kleiner Blutungen oder diffuser Nervenzellveränderungen vor allem in Cortex, Striatum Thalamus Mittelhirn Kleinhirn und in der Medulla oblongata Das klinische Bild kann sich unter den wechselvollsten Symptomen abspielen wie Myoklonien Hemiplegien epileptischen Anfällen Fischer Korsakoff Syndrom und Demenz

Nach Übereinstimmung aller Autoren ist die *Diät* auch bei Anwendung der Sulfonylharnstoffe das Fundament der Diabetestherapie. Die heute allgemein übliche kohlenhydratreiche und fettarme Diät (S. 327) ist bereits so großzügig, daß eine weitere Lockerung fast immer zur Verschlechterung der Stoffwechsellage führt.

Die *Dosierung der Sulfonylharnstoffe* muß für jeden einzelnen Fall ermittelt werden. Vom BZ 55 gibt man am ersten Tage 2,5 g, am zweiten 2 g, am dritten 1,5 g über den Tag verteilt. Vom vierten Tag an genügt es meist, morgens 1 g zu verabfolgen. Anschließend muß man die „Erhaltungsdosis" ermitteln, d. h. die Menge, die ausreicht, um den Erfolg auf die Dauer sicherzustellen. Sie liegt bei gutem Ansprechen auf die Therapie zwischen 0,25—0,5 g pro Tag. Bei neuerkrankten Diabetikern sieht man oft, daß die Besserung des Kohlenhydratstoffwechsels längere Zeit nach einer vorübergehenden Behandlung anhält.

Die Behandlung mit D 860 wird mit täglich 3 g während der ersten vier bis sechs Tage begonnen. Man geht langsam über 2 auf 1 g und auf die Erhaltungsdosis über, von der wir heute noch nicht sagen können, ob sie ebenso niedrig ist wie beim BZ 55.

Nebenwirkungen sind selten. *Hypoglykämische Reaktionen* kommen nur gelegentlich in leichteren Formen vor. Sie ähneln denen nach Depot-Insulinen (S. 348). In den ersten Tagen kann es — ebenso wie nach Insulin — zu *Sehstörungen* auf Grund vorübergehender Refraktionsanomalien (S. 347) kommen. *Veränderungen der Bacterienflora des Dickdarms* lassen sich in der zweiten Woche der BZ 55-Behandlung fast immer nachweisen (verminderte Coliflora). Sie fehlen nach D 860. Klinisch sind sie bedeutungslos. Gelegentliche dyspeptische Beschwerden haben uns kaum jemals gezwungen, die orale Therapie abzubrechen. Diarrhoen haben wir niemals gesehen. Einige Patienten klagten nach beiden Mitteln über leichte Obstipation. *Allergische Hautreaktionen* sind die unangenehmsten Komplikationen. Man findet sie nach BZ 55 in 4% der Fälle, nach D 860 seltener. Nicht immer muß die Behandlung ihretwegen abgebrochen werden. Vereinzelt sind Allergien nach beiden Mitteln beobachtet worden. Bei mehr als tausend Fällen beobachteten wir nur einmal eine Agranulocytose; nach Absetzen des Medikamentes normalisierte sich das Blutbild unter der üblichen Therapie in kurzer Zeit. *Verminderte Alkoholtoleranz* wird von einigen Patienten angegeben. Sonstige Nebenwirkungen haben wir niemals gesehen.

Chirurgische Behandlung des Diabetes mellitus

Versuche, durch Teilexstirpation des Pancreas Toleranzsteigerungen zu erreichen, blieben erfolglos. Nach einer totalen Pancreatektomie ist beim insulinbehandelten Diabetiker der Insulinbedarf nach der Operation wesentlich geringer als vorher (S. 291). Der Eingriff ist aber so groß, daß man ihn ohne besondere Indikationen (z. B. Pancreascarcinom) nicht verantworten kann. Entnervungen der Nebennieren mit dem Ziel, die Antagonisten des Pancreas einzudämmen, zeitigten keine Erfolge.

H... ohvscht

Serb

ıdo-e

neigung und der Insulinbedarf sank beträchtlich. Die beobachteten Bilanzverbesserungen rechtfertigen den schweren Eingriff nicht.

ist genaueste Überwachung des Patienten notwendig In schweren Fallen kann man zusatzlich Adrenalin (0,5 mg subcutan) geben Bei Unklarheit, ob ein echtes acetonämisches Coma oder ein hypoglykamischer Schock mit Bewußtlosigkeit vorliegt, darf unter keinen Umstanden Insulin gegeben werden Eine einmalige Traubenzucker zufuhr kann auch beim diabetischen Coma niemals schaden

Jeder insulinbehandelte Zuckerkranke muß uber den Schock genauestens unter richtet werden und stets Zucker oder Obst zur Hand haben Er sollte unbedingt einen Ausweis bei sich fuhren, aus dem hervorgeht, wieviel Insulin er injiziert Besondere Beachtung ist der Berufsberatung insulinbehandelter Diabetiker (S 361) zu schenken Einen „Insulinismus", d h eine Gewohnung an Insulin, gibt es nicht Falls im Ver laufe der Behandlung eine Erhohung der Insulindosen notig wird, hat das andere Grunde (Fortschreiten der Inselzellinsuffizienz beim jugendlichen Zuckerkranken, schleichende Infekte und andere Begleitkrankheiten)

Therapie des Coma diabeticum

Der allgemeine Nenner auf den man beim Coma diabeticum alles bringen kann, ist das kritische Insulindefizit Das wichtigste Therapeuticum ist daher das Insulin Das therapeutische Problem beim Coma diabeticum liegt aber nicht in der Bekampfung von Hyperglykamie und Glucosurie sondern in der Beseitigung der Acidose und der Storungen des Flussigkeits und Elektrolythaushaltes welche die Dehydratation bedingen Um sie zu bekampfen mussen neben der Insulinbehandlung gleichzeitig eine ganze Anzahl weiterer Maßnahmen durchgefuhrt werden (Tab 59)

Tabelle 59 *Therapie des Coma diabeticum*

1 *Insulin*

Anfangs hohe Dosen teils intravenos teils subcutan (je nach Schwere des Falles 40 bis 100 E keine heroischen Dosen Im Bedarfsfalle zu wiederholen)

anschließend kleine fraktionierte Einzeldosen d h halb bis ein bis zweistundlich 10—12 E Alt Insulin subcutan

2 *Traubenzucker*

Sofort geben zusammen mit Insulin teils intravenos 50% teils subcutan 4 8% (zur subcutanen Infusion 10 E Hyaluronidase)

3 *Salze*

Kochsalz als physiologische NaCl oder Ringerlosung teilweise auch als hypertonische Losung 10% intravenos

Alkali in Form von Bicarbonat oder Lactat ist entbehrlich

Kalium nur bei starker Dehydratation und dadurch bedingter Verarmung der Myocard zellen an K angezeigt

4 *Fruhzeitiges Ausschalten von comaauslosenden Komplikationen*

5 *Nebennierenrindenhormon*

Percorten oder andere Praparate (eine Stunde nach Beginn der Behandlung Wieder holung nach vier bis funf Stunden)

6 *Ernahrung*

So fruh wie moglich oral (kohlenhydratreich fettarm)

7 *Herz und Kreislaufmittel*

8 *Allgemeine Maßnahmen*

Warme mit Vorsicht! Darmentleerungen Magenspulungen (?)

Tabelle 60 *Lebensregeln fur Zuckerkranke* (aus Bertram (1953))

1 Erzahle niemandem, daß du zuckerkrank bist!
2 Halte stets die Diat ein *Sei sorgsam beim Insulinspritzen* Stahle den Korper durch regelmaßige Muskelarbeit!
3 Vermeide die Fettsucht!
4 Lebe *so gesund wie moglich! Fruh zu Bett, fruh wieder auf*, Abhartung durch kalte Waschungen, viel *Aufenthalt* in frischer Luft, Sonnenbader bei langsamer Gewohnung keine Überanstrengung, bei Ermudung eine viertel bis halbe Stunde ins Bett regelmaßige Ausspannung, ganzen Urlaub auf einmal *nehmen*, vermeide jede Ausschweifung (Alkohol, Nicotin u a)!
5 Nach zehnjahrigem Bestehen der Zuckerkrankheit mindestens einmal im Jahre Untersuchung durch den Augenarzt!
6 [illegible]
7 *Pflege die Haut! Ein bis zweimal wochentlich ein nicht zu heißes Bad* taglich eine Ganzwaschung, Schweißbildung verhuten durch Waschungen und *Pudern* nur ganz milde Hautsalben verwenden
8 Pflege die Fuße! Tagl [illegible] ders zwischen den Ze [illegible] pudern, Vorsicht beim [illegible] sitzendes Schuhzeug [illegible] große Vorsicht mit I [illegible] besser Bettsocken!, bei kalten Fußen Wechselbader $\frac{1}{4}$ Minute bei 34—35°, 4 Sekunden bei 18° zweimal taglich 10 Minuten, Fußubungen und Fußmassagen bei Verletzungen und Verbrennungen *sofort den Arzt rufen!*
9 Regele die Verdauung! Schlackenreiche Kost (Vollkornbrot Obst), *falls notig* milde Abfuhrmittel (ein Teeloffel Karlsbader Salz auf ein Glas lauwarmes Wasser nuchtern bei Durchfallen nur geriebenen Apfel und ungesußten Tee, falls nicht *in kurzer Zeit* besser, *sofort den Arzt rufen!*
10 Schutze dich vor Erkaltungen und Ansteckungen! *Jahrliche* Rontgenkontrolle der Lungen (mit Aufnahme) ist dringend erforderlich

Es gibt *Kurorte* die sich auf eine Behandlung Zuckerkranker spezialisiert haben, in Deutschland z B die Bader Neuenahr und Mergentheim *Die dort erzielten Erfolge beruhen nicht auf den durchgefuhrten Mineralwasserkuren*, sondern auf der allgemeinen psychischen Umstellung Entspannung, reizvolle Umgebung, geregelte Mahlzeiten, korperliche Bewegung durch Spaziergange meist in bergiger Gegend und viel Aufenthalt in frischer Luft Ein Zusammentreffen vieler Leidensgenossen an einem *Ort bietet aber auch manche Nachteile* Die gemeinsamen Gesprache drehen sich in der Hauptsache um die Krankheit Das ist schon aus psychologischen Grunden unerwunscht Weiter fuhrt es sehr leicht dazu, daß durch Unterhaltungen uber Art und Erfolge der Behandlung Unsicherheit und Mißtrauen gegen die behandelnden Ärzte aufkommen Leider *haben sich auch die modernen Behandlungsmethoden* in den *Kurorten noch nicht uberall durchgesetzt* Von den dortigen Arzten wird oftmal nicht bedacht, daß ihre Erfolge auf dem Milieufaktor beruhen und daß sich bei den meisten Zuckerkranken nach Ruckkehr in den Beruf die vorher bestandene Stoffwechsellage schnell wieder einstellt Darum darf bei insulinbehandelten Diabetikern in einem Kurort nicht versucht werden, die Insulindosis zu reduzieren Statt dessen sollte man den Kranken vorubergehend mehr Kohlenhydrate verabfolgen Auch der Stoffwechselgesunde pflegt während des Urlaubs mehr zu essen, um anschließend zu

st genaueste Überwachung des Patienten notwendig In schweren Fallen kann man usätzlich Adrenalin (0 5 mg subcutan) geben Bei Unklarheit, ob ein echtes aceton misches Coma oder ein hypoglykämischer Schock mit Bewußtlosigkeit vorliegt, darf nter keinen Umständen Insulin gegeben werden Eine einmalige Traubenzucker ufuhr kann auch beim diabetischen Coma niemals schaden

Jeder insulinbehandelte Zuckerkranke muß uber den Schock genauestens unter ichtet werden und stets Zucker oder Obst zur Hand haben Er sollte unbedingt einen Ausweis bei sich fuhren, aus dem hervorgeht wieviel Insulin er injiziert Besondere Beachtung ist der Berufsberatung insulinbehandelter Diabetiker (S 361) zu schenken inen „Insulinismus , d h eine Gewohnung an Insulin gibt es nicht Falls im Ver aufe der Behandlung eine Erhohung der Insulindosen notig wird, hat das andere Gründe (Fortschreiten der Inselzellinsuffizienz beim jugendlichen Zuckerkranken, chleichende Infekte und andere Begleitkrankheiten)

Therapie des Coma diabeticum

Der allgemeine Nenner auf den man beim Coma diabeticum alles bringen kann ist las kritische Insulindefizit Das wichtigste Therapeuticum ist daher das Insulin Das herapeutische Problem beim Coma diabeticum liegt aber nicht in der Bekampfung on Hyperglykamie und Glucosurie sondern in der Beseitigung der Acidose und der Störungen des Flussigkeits und Elektrolythaushaltes welche die Dehydratation bedingen Um sie zu bekämpfen mussen neben der Insulinbehandlung gleichzeitig ine ganze Anzahl weiterer Maßnahmen durchgefuhrt werden (Tab 59)

Tabelle 59 *Therapie des Coma diabeticum*

Insulin

Anfangs hohe Dosen teils intravenos teils subcutan (je nach Schwere des Falles 40 bis 100 E keine heroischen Dosen Im Bedarfsfall zu wiederholen)

anschließend kleine fraktionierte Einzeldosen d h halb bis ein bis zweistundlich 10—12 E Alt Insulin subcutan

2 *Traubenzucker*

Sofort geben zusammen mit Insulin teils intravenos 50% teils subcutan 4 8% (zur subcutanen Infusion 10 E Hyaluronidase)

3 *Salze*

Kochsalz als physiologische NaCl oder Ringerlosung teilweise auch als hypertonische Losung 10% intravenos

Alkali in Form von Bicarbonat oder Lactat ist entbehrlich

Kalium nur bei starker Dehydratation und dadurch bedingter Verarmung der Myocard zellen an K angezeigt

4 *Fruhzeitiges Ausschalten von comaauslosenden Komplikationen*

5 *Nebennierenrindenhormon*

Percorten oder andere Praparate (eine Stunde nach Beginn der Behandlung Wieder *holung nach vier bis funf Stunden)*

6 *Ernahrung*

So fruh wie moglich oral (kohlenhydratreich fettarm)

7 *Herz und Kreislaufmittel*

8 *Allgemeine Maßnahmen*

Warme mit Vorsicht! Darmentleerungen Magenspulungen (?)

tionsstörungen des Hypophysenvorderlappens, die an einen Morbus Cushing denken lassen. Sicher spielen Insulinmangel und fehlerhafte Ernährung, vor allem in Form ungenügender Eiweißzufuhr, eine Rolle. Es gelingt, die Störungen durch eine optimale Therapie des Diabetes zu beseitigen. Von manchen Seiten wird eine hormonale Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsen-, Hypophysenvorderlappen- und vor allem Sexualhormonen empfohlen.

Die *Therapie* des kindlichen Diabetes geschieht nach den gleichen Richtlinien wie beim Erwachsenen (S. 326). Die *Diät* soll kohlenhydratreich und fettarm sein. Der Eiweißbedarf des Kindes liegt höher, er beträgt 1,5—2 g pro kg Körpergewicht. Eiweißarme Kost kann das Auftreten von Spätkomplikationen begünstigen (S. 309). Die von STOLTE propagierte „freie Kost" (S. 335) lehnen wir grundsätzlich ab. Die Kinderärzte, die sie zum Teil heute noch anwenden, sind sich über die Konsequenzen nicht genügend klar, da die Spätschäden im allgemeinen erst auftreten, wenn die Kranken in die Behandlung des Internisten übergegangen sind.

Bei der Einstellung jugendlicher Zuckerkranker pflegen wir so vorzugehen, daß wir die Kinder zunächst alles essen lassen mit Ausnahme von Süßigkeiten und übergroßen Fettmengen. Die so ermittelte Nahrung muß später fixiert werden. Sie wechselt bei einzelnen Kindern nach Alter, Größe, Konstitution und Appetit. Es ist wichtig, eine gleichmäßige Verteilung der Kohlenhydrate anzustreben. Die Fette sind in der Dauerkost auf 60—80 g zu beschränken. Bezüglich des Eiweißes kann praktisch eine freie Ernährung erfolgen. Wir finden uns damit in Übereinstimmung mit der neuerdings von FANCONI empfohlenen „Normalkost" (S. 309), mit der Einschränkung, daß wir auch „leicht gezuckerte Kompotte" verbieten.

Jeder kindliche Diabetes muß sofort mit *Insulin* behandelt werden. In den meisten Fällen ist es im Laufe der Zeit nötig, die Insulindosen zu erhöhen, da sich die Erkrankung erst allmählich bis zu einem bestimmten Schweregrad entwickelt. Am geeignetsten für die Dauerbehandlung sind Mischinsuline. Es gibt aber auch Fälle, die besser auf Alt-Insulin, andere, die besser auf Depotinsulin ansprechen. Hoch dosierte Verzögerungsinsuline sind aus den besprochenen Gründen (S. 344) bei Kindern oft nicht angezeigt.

Insulinschocks müssen unter allen Umständen vermieden werden. Das ist bei labilen Kindern nicht immer leicht. Im Gegensatz zum Erwachsenen können sich hypoglykämische Reaktionen auch einmal in Form von tonisch-klonischen Krämpfen äußern. Durch Schock bedingte Hirnschäden kann man mittels des Elektroencephalogramms (KRAINICK) aufdecken. Um Schockzustände zu vermeiden, nehmen wir als „Puffer" Restglucosurien in Kauf, die aber 30 g nicht übersteigen dürfen.

Größtes Gewicht ist auf eine gleichmäßige, ausreichende *Muskelarbeit* zu legen. Das ist oft schwierig zu erreichen und erfordert Zusammenarbeit zwischen Schule und Eltern. Psychotherapeutische, erzieherische und soziale Momente spielen beim Kinde eine noch größere Rolle als beim Erwachsenen. Es ist sehr begrüßenswert, daß auch in Deutschland „Sommerlager" für diabetische Kinder nach dem Vorbilde von JOSLIN geschaffen wurden.

Die *Prognose* des kindlichen Diabetes, die früher als infaust galt, hat sich wesentlich gebessert. Im Durchschnitt leben zuckerkranke Kinder nach Beginn ihrer Krankheit noch 21 Jahre (JOSLIN). Die sexuellen Reifevorgänge vollziehen sich in der Mehrzahl der Fälle wie beim stoffwechselgesunden Kind. Die Anfälligkeit gegenüber Infekten einschließlich der Tuberkulose ist geringer geworden. Der Verzicht auf Süßigkeiten bedeutet bei richtiger Lenkung des Kindes keine Beeinträchtigung seiner

unserer Auffassung kommt es bei frühzeitiger Verwendung auf die Art der Applikation an Unter allen Umständen muß in der Comabehandlung eine Überlastung des an sich bereits gefährdeten Kreislaufs durch große (intravenose aber auch subcutane) Infusionen vermieden werden Wir haben durchweg zusammen mit der ersten intravenosen Insulininjektion 20—40 cm³ einer 20—40% Traubenzuckerlosung verabfolgt außerdem subcutan 500—1000 cm³ eines Gemisches aus Ringer und isotonischer (4 8%) Traubenzuckerlosung Die Resorption kann durch Zusatz von Hyaluronidase verbessert werden Wir wiederholen die subcutanen Injektionen je nach Bedarf und geben so in den ersten acht Stunden intravenos und subcutan 100 bis 120 g Traubenzucker So fruh wie irgend moglich gehen wir auf orale Kohlenhydratzufuhr uber Wir haben bei diesem Vorgehen niemals Nebenwirkungen gesehen

Um die meistens vorhandene chloroprive Situation die fur die Insulinresistenz mitverantwortlich ist zu bekampfen sollte sofort reichlich Flussigkeit und *Kochsalz* zugefuhrt werden Es sei aber nochmals betont daß zu große Infusionen zu einer Überbelastung des Kreislaufes fuhren Am zweckmaßigsten gibt man in Form einer subcutanen Infusion 250—500 cm³ einer physiologischen Kochsalzlosung zusammen mit der gleichen Menge einer isotonischen Traubenzuckerlosung Falls in Ausnahmefallen intravenose Dauertropfinfusionen Anwendung finden mussen ist dafur zu sorgen daß die Infusion genugend langsam (30—60 Tropfen pro Minute) und zeitlich beschrankt läuft Bei Bedarf kann man nach dem Erwachen aus dem Coma Kochsalz noch peroral geben

In schweren Fällen kann eine Bluttransfusion lebensrettend sein

Von manchen Autoren wird zur Überwindung der Acidose Alkali in Form von *Natriumbicarbonat* (20 g Natriumbicarbonat in 500 cm³ Wasser) gegeben jedoch ist die Alkalibehandlung nach unseren eigenen Erfahrungen stets entbehrlich

Zusätzliche Gabe von *Kalium* soll in manchen Fallen bedrohliches Kreislaufversagen verhuten Zu Kaliumverlusten kommt es selten primär sondern meist erst dann wenn im Verlauf der Comatherapie (nach zehn bis zwolf Stunden) eine starke Dehydratation aufgetreten ist Klinisch findet man schnappende Atmung und plotzliche Muskelschwäche bis zur schlaffen Lahmung im EKG sind Abflachung der Nachschwankung und Verlangerung der QT Zeit nachweisbar Therapeutisch wird 1½stundlich 0 5 g Kalium chloratum per os (bis zu 4—6 g) oder eine 2% Losung (1 5 g pro die) langsam i v empfohlen Bei der von uns geubten Therapie haben wir vom Kalium nur selten Gebrauch machen mussen

Nebennierenrindenhormone in Form des Gesamtextraktes konnen die Kochsalz und Wasserretention begunstigen und Kaliumverluste verhindern Sie vermogen die *circulierende Blutmenge zu steigern und den Blutdruck zu erhohen* Man kann z B ein bis zwei Stunden nach Einleiten der Behandlung 10 mg Percorten subcutan und einige Stunden später die gleiche Dosis noch einmal verabfolgen Bei der *Cocarboxylase* handelt es sich um phosphoryliertes Aneurin (S 147) von dem einzelne Autoren (Markees und Meyer Bouliн u a) gute Erfolge gesehen haben Wir haben ebenso wie Joslin Lawrence Krainick u a keinen besonderen Nutzen beobachtet

Über die Notwendigkeit einer *Kreislauftherapie* gehen die Ansichten auseinander Joslin hält sie fur uberflussig In Übereinstimmung mit den meisten anderen Klinikern verabfolgen wir bei schweren Fallen zur Stutzung des Blutdrucks und zur Verhutung eines Kreislaufkollapses Strophanthin und Kreislaufanaleptica letztere meist in Form wiederholter kleiner Gaben Von einer Weckthérapie durch Analeptica in hoher Dosierung intravenos machen wir niemals Gebrauch

unbelasteten Familien das Vorliegen einer diabetischen Blutzuckerkurve Die Verfasser halten es für denkbar, mittels dieser Funktionsprüfungen die Fälle herauszufinden, welche später einmal an einem manifesten Diabetes erkranken dürften Uns erscheinen derartige Untersuchungen trotz der relativ kleinen Cortisondosen nicht ganz unbedenklich, da sie die Gefahr der vorzeitigen Manifestierung eines Diabetes in sich bergen (S 355) Als Richtschnur der Prophylaxe hat der Satz von NAUNYN zu gelten „*Mäßigkeit in allem!*" Zu bevorzugen ist eine lacto vegetabile Ernährung Süßigkeiten sollten niemals in größeren Mengen genossen werden Unter allen Umständen ist das Auftreten einer Fettsucht zu vermeiden! Genußgifte müssen eingeschränkt werden Regelmäßige Ausspannung und ausreichende Muskelarbeit sind notwendig Berufe mit sitzender Lebensweise sind ungünstiger als solche mit gleichzeitiger körperlicher Betätigung Es ist wichtig, während einer Schwangerschaft, bei Infekten und anderen Erkrankungen stets den Urin zu untersuchen und bei Glucosurie Blutzuckerbestimmungen und Traubenzuckerbelastungen durchzuführen

Sehr segensreich wirkt sich für Zuckerkranke ein eingehender *Unterricht über* Wesen und Behandlung der Krankheit aus Er wurde von JOSLIN schon seit dem Jahre 1915 durchgeführt Den besten Beweis für die Notwendigkeit des Unterrichts erblickt JOSLIN in der Tatsache daß von den in seiner Behandlung stehenden 300 zuckerkranken Ärzten die über eine genaue Kenntnis ihrer Erkrankung verfügten, kein Todesfall am Coma beobachtet wurde Wertvoll unterstützt wird die Aufklärung des Kranken durch für den Laien geschriebene Ratgeber (JOSLIN 1953 BERTRAM 1955)

Einer fortlaufenden Überwachung der Zuckerkrankheit dienen die *Diabetikerfürsorge* und *Beratungsstellen* Diese Einrichtungen können aber nur dann von Nutzen sein wenn sie in enger Fühlungnahme mit den praktischen Ärzten und den Versicherungsträgern arbeiten Die Form der Zuckerkrankenfürsorge oder besser, „Nachsorge" richtet sich nach den gegebenen örtlichen Verhältnissen Zum Teil wird sie durch Überwachungsstellen in den Krankenhäusern, zum Teil durch gut geschulte Diabetesschwestern, die die Kranken nach ärztlichen Anweisungen in ihren Wohnungen betreuen, durchgeführt In größeren Städten (z B Berlin und Hamburg) sind Diabetikerzentralen geschaffen worden Sie haben in Zeiten der Not, wo es darauf ankam Nahrungsmittel und Insulin gerecht zu verteilen, Hervorragendes geleistet Unter normalen Lebensbedingungen ist es besser, die Nachsorge in einer Großstadt zu dezentralisieren Ideal wäre es, die Überwachung durch die praktischen Ärzte oder Fachinternisten ausführen zu lassen Das scheitert aber meist an einer ungenügenden Ausbildung in Diabetesfragen und an dem Fehlen entsprechender Laboratoriumseinrichtungen Jedenfalls müssen Ärzte und andere Diabetesberatungsstellen ohne längere Anmarschwege von den Kranken erreicht werden können um wirkliche Nüchternblutzuckerbestimmungen zu ermöglichen

Es ist für Zuckerkranke oft schwierig, sich nach einer klinischen Behandlung im praktischen Leben wieder zurechtzufinden So können infolge anderer Lebensweise mühsam erzielte Einstellungen wieder zunichte gemacht werden Um das zu vermeiden sollte der Krankenhausaufenthalt möglichst abgekürzt und die weitere Überwachung den Beratungsstellen oder behandelnden Ärzten übertragen werden Diese Schwierigkeiten suchen das von KATSCH in Garz auf Rügen geschaffene Diabetikerheim in dem die Einstellung unter einer Arbeitstherapie durchgeführt wird, sowie die Sommerlager für zuckerkranke Kinder, in denen auch Schulunterricht stattfindet auszuschalten

beiden Typen des Insulinmangel und Gegenregulationsdiabetes (S 291 und Tab 55 auf S 292) Beim Gegenregulationsdiabetes sind die Sulfonylharnstoffe mit gewissen, noch zu besprechenden Einschränkungen stets wirksam Sie versagen fast ausnahmslos beim Insulinmangeldiabetes jugendlicher und älterer asthenischer Menschen Wir behaupten sogar daß mittels der oralen Therapie eine Differenzierung der beiden Diabetesformen möglich ist erfolgreiche Behandlung spricht für das Vorliegen eines Gegenregulationsdiabetes Versagen für einen Insulinmangeldiabetes

Bezüglich der Erfolgsquoten bezogen auf die Gesamtzahl der Diabetiker, ist man auf Schätzungen angewiesen da sich heute kaum mehr ein Kliniker finden dürfte der seine Patienten auslesefrei behandelt Wir kamen in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern zu dem Ergebnis daß man etwa 40% aller Diabetiker erfolgreich auf BZ 55 und D 860 einstellen kann

Der Therapieerfolg ist von verschiedenen Faktoren abhängig

Eine entscheidende Rolle spielt das *Lebensalter* Als untere Grenze wurde bisher das 45 bis 50 Lebensjahr angenommen Nach unseren Erfahrungen sind die Präparate bei 35 bis 45jährigen in annähernd gleicher Weise wirksam Dagegen stellen Behandlungserfolge bei jugendlichen Zuckerkranken bis zum 30 Lebensjahr seltene Ausnahmen dar

Die *Bedeutung konstitutioneller Faktoren* wird verschieden beurteilt Wir halten sie für sehr wichtig Eine exakte Konstitutionsdiagnose ist wohl nur in einem kleinen Teil der Fälle einfach zu stellen In der Praxis reicht der klinische Gesamteindruck vollkommen aus Die Zahl der Therapieerfolge bei Patienten von sthenischem oder indifferentem Konstitutionstyp ist größer als bei den asthenischen

Neben dem Lebensalter und dem Konstitutionstyp ist die *Dauer einer vorangegangenen Insulinbehandlung* — nicht wie wir früher annahmen die Dauer des Diabetes — entscheidend Ältere Patienten vom sthenischen und indifferenten Typ lassen sich sofern sie noch nicht mit Insulin vorbehandelt waren fast alle (95%) auf die orale Therapie einstellen Schon nach relativ kurzer Insulintherapie (unter zwei Jahren) versagen die Sulfonylharnstoffe bei jedem vierten Patienten nach drei bis fünf Jahren kann nur noch die Hälfte erfolgreich behandelt werden und nach längerer Insulinbehandlung überwiegen die Mißerfolge Bei Anwendung hoher Insulindosen geht die Möglichkeit zu oraler Einstellung rascher verloren als bei niedrigen Die Versager nach längerer Insulintherapie glauben wir mit einer Inaktivitätsatrophie der B Zellen verursacht durch das Insulin erklären zu können Wir sind heute der Ansicht daß der Diabetes des älteren Menschen von vitalen Indikationen abgesehen im allgemeinen nicht mit Insulin behandelt werden sollte.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren fanden auch wir in letzter Zeit eine Anzahl von Diabetikern bei denen es nach anfänglicher guter Wirkung der oralen Mittel zu einem allmählichen Nachlassen kam (*Spätversager*) Meist handelt es sich dabei um asthenische und bereits länger mit Insulin behandelte Patienten Wir glauben daß in diesen Fällen die Störung im Kohlenhydratstoffwechsel sich nicht wegen sondern trotz der Tabletten verschlimmert hat daß die Zerstörung der B Zellen auf Grund der Konstitution oder der Insulinbehandlung unaufhaltsam fortschritt Hier liegen die Verhältnisse ähnlich wie beim jugendlichen Diabetiker bei dem sich — wenn auch wesentlich schneller — schicksalsmäßig aus einem Gegenregulations ein Insulinmangeldiabetes entwickelt Wie oft man in Zukunft mit Spätversagern zu rechnen hat läßt sich heute noch nicht übersehen

mehrstundigen Eßpausen im Anschluß an reichlichen Zuckergenuß (s Traubenzucker
belastung S 299) Funktionelle Hypoglykamien werden bei Vagotonikern beobachtet.
MEYTHALER nimmt als Ursache ein Versagen der Cannonschen Notfallsreaktionen an
Wegen der Unklarheit der Beschwerden — Schwäche, Kopfschmerz, Benommenheit
Magenschmerzen — werden sie oft verkannt Wahrend der Lactation konnen Spontan
hypoglykamien auftreten

In den Hungerjahren kam es bei großen Teilen der Bevolkerung zu betrachtlichem
Absinken der Nuchternblutzuckerwerte, nach WIELE im Ruhrgebiet innerhalb eines
Jahres durchschnittlich von 0,095% auf 0,065% Man nimmt an, daß dabei z T Gly
kogenmangelzustande der Leber, z T zentrale Regulationsstorungen im Zwischen
hirn Hypophysenvorderlappen System (BERTRAM, 1948) eine Rolle spielen Schon AL
LEN beobachtete bei seinen Hungerkuren beim Diabetes Todesfalle infolge von Hypogly
kamien Bei chronisch unterernährten Zuckerkranken sahen WENDT und ARNOLD
HORNBOSTEL, HOPKER u a schon nach minimalen Insulindosen todliche Hypoglyka
mien Mitverantwortlich fur die Schwere dieser Komplikation ist die glykogenarme
Leber des Dystrophikers

Diese Beobachtungen leiten uber zu den Spontanhypoglykamien im Verlauf *endo-
kriner Krankheiten* Auf die Bedeutung der Hypophyse wies zuerst HOUSSAY hin Seine
hypophysenlosen Hunde waren außerordentlich insulinempfindlich Beim Menschen
kommt es im Verlauf der Simmondsschen hypophysaren Kachexie (S 82) bei
hypophysarem Infantilismus und bei der echten Dystrophia adiposogenitalis (S 6)
zu starken Blutzuckerverringerungen Dasselbe beobachtet man gelegentlich bei
Morbus Addison und Myxodem Typische hypoglykämische Anfalle mit profusem
Schwitzen und Blutzuckerwerten von 24 mg% und 30 mg% sind in einzelnen Fallen
von Nebennierenrindentumoren beschrieben worden Hypoglykämien konnen auch
ganz besonders im Anschluß an Muskelarbeit, bei Hyperthyreosen, bei der Tetanie auf
der Basis von Hyperventilation bei Asthenikern als Fruhsymptom vor der Mani
festierung eines jugendlichen Diabetes in Erscheinung treten

Endogen bedingte Spontanhypoglykamien findet man als Begleitsymptome von
Leber Magen , Darm-, Nerven und Geisteskrankheiten

Das Vorkommen todlicher , glykopriver Intoxikationen“ infolge *Leberschadigungen*
wurde zuerst von FISCHLER (1925) beim Eckschen Fistelhund beschrieben In der
Literatur liegen zahlreiche Mitteilungen uber schwere Hypoglykämien im Verlauf der
verschiedensten Leberkrankheiten (Carcinome, Cirrhosen, chronische, aber auch acute
Hepatitiden) vor Sie beruhen auf Storungen der Glykogenie und Glykoneogenie Auf
die Spontanhypoglykamien bei der Glykogenspeicherkrankheit soll im nächsten Ab
schnitt (S 367) eingegangen werden Unterzuckerungen bei *Magenkranken* werden auf
verschiedene Weise erklart, teils fuhrt man sie auf Resorptionsstorungen zuruck, teils
z B beim penetrierenden Ulcus, auf Reizzustande des Pancreas Es ist bekannt, daß
Pancreatitiden und Pancreassteine mit betrachtlichen Hypoglykamien einhergehen
konnen Dafur werden Hypersecretionen des Inselorganes infolge reflektorischer
Einwirkungen auf den Vagus verantwortlich gemacht In diesen Fallen verschwinden
die Hypoglykamien nach Heilung der Pancreaskrankheit Gelegentlich kann es aber
auch infolge des chronischen Reizzustandes zur Adenombildung kommen Es er
scheint uns durchaus moglich, daß die Adenome nicht als primare Erkrankung aufzu
fassen sind, sondern daß hier sekundare Reaktionen als Folgeerscheinungen entzund
licher Affektionen oder hormonaler Fehlsteuerungen vorliegen (BERTRAM 1951)

Allgemeine Maßnahmen bei Zuckerkranken

Behandlung mit *Vitaminen* ist nur so lange erfolgversprechend, wie der Organismus an ihnen verarmt ist Mit einer Auffullung der Vitaminreserven hört auch ihre toleranzsteigernde Wirkung auf Man soll die Vitamine moglichst in naturlicher Form geben Das geschieht bei der neuzeitlichen Diät mehr als fruher Zusatzlich kommen Vitaminpraparate der B Gruppe vorubergehend in Frage

Hormone konnen von großem Nutzen sein Das gilt in erster Linie von den Sexualhormonen zur Überwindung gewisser Formen der Insulinresistenz (PETRIDES, CONSTAM u a) (S 345) und zur Behandlung der Spätschäden von Seiten des Kapillarsystems (S 312)
glandotroper Ho
wir nur in ganz

Vorsicht ist bei der Anwendung von Nebennierenrindenhormonen (S 351) geboten Es ist bekannt, daß es nach Verabfolgung von ACTH und Cortison zu Glucosurien, aber auch zur Manifestierung eines Diabetes kommen kann Demgegenuber gibt es vereinzelte Mitteilungen, nach denen sich unter Cortison die Stoffwechsellage bessern soll

Besonders eindringlich ist vor der Anwendung von Schilddrusenhormonen bei adiposen Diabetikern zu warnen

Bei vegetativ labilen Zuckerkranken fuhren *sedierende Mittel* oft zu einer Beruhigung der Stoffwechselschwankungen

Fermentpraparate, Pepsin, Pancreastrockenpraparate u a , sind bei dyspeptischen Störungen gelegentlich von Nutzen

Eine *seelische Betreuung* des Zuckerkranken ist von großer Wichtigkeit Es ist notwendig, von vornherein beruhigend einzuwirken, damit sich das Gefuhl des Krankseins moglichst nicht festsetzt Man sollte jedem Diabetiker klar machen daß er bei konsequenter Durchführung aller gegebenen Maßnahmen niemals an der Stoffwechselstorung zu sterben braucht Auf der anderen Seite muß man aber darauf hinweisen daß sich Spätkomplikationen nur dann vermeiden lassen, wenn von vornherein eine energische Behandlung durchgefuhrt wird

Die Lebensweise muß eine möglichst naturliche sein In der Tabelle 60 sind die wichtigsten Lebensregeln fur Diabetiker zusammengestellt

Von besonderer Wichtigkeit ist fur jeden Diabetiker eine ausreichende *Muskelarbeit* Sie steigert die Kohlenhydratverbrennung und fuhrt zur Verbesserung der Stoffwechsellage Die Einstellung eines Zuckerkranken muß deshalb die im täglichen Leben ausgeubte korperliche Betätigung berucksichtigen Erfolgt die Festsetzung der Insulinmengen klinisch, d h in Ruhe, so kann es nach Wiederaufnahme der normalen Tatigkeit zu hypoglykamischen Schocks kommen Stark ermudende Arbeit insbesondere sportliche Rekordleistungen, sind unter allen Umständen zu vermeiden Geeignet sind Spaziergänge vorsichtiges Bergsteigen, langsames Radfahren, Reiten u a Bei Schwerzuckerkranken muß die korperliche Betätigung zunächst sehr vorsichtig dosiert werden

Jeder Zuckerkranke sollte einmal im Jahr grundlich ausspannen Bei der heutigen großzugigen Ernährung kann er seinen Urlaub dort verbringen wo er glaubt, sich am besten erholen zu konnen Sanatoriumskuren sind nur bei besonders schweren Fällen erforderlich

An vegetativen Symptomen sind zu nennen, plötzlicher Heißhunger, zunehmende Muskelschwäche, Tremor, Tachycardie, Hitzewallungen, Kopfschmerz und Brechreiz, gelegentlich auch präcordiale Schmerzen wie bei der Angina pector. Zentral nervöse Ausfälle bestehen in Sprachstörungen wie bei Betrunkenen, Ohnmachten Bewußtlosigkeit, tonisch klonischen Krämpfen oder Lähmungen wie bei Apoplexien, Blasen- und Mastdarmstörungen, Hyperkinesien und Athetosen. Al Zwischenhirnsymptome beobachtet man gesteigerte Magensecretion, Temperaturerhöhungen, Kollapse sowie Seh und Hörstörungen. Psychische Veränderungen können wechselvolle Bilder bieten. Insulinpsychosen gehen einher mit Bewußtseinstrübungen bis zum schweren Bewußtseinsverlust. Dämmerzustände, manische und depressive Verstimmungen sind oft kombiniert mit neurologischen Ausfällen die auf vorübergehende Schädigungen der Pyramidenbahn oder des Stammhirns schließen lassen. Bei längerem Bestehen sind die Kranken reizbar, schwerfällig im Denken oft widerstrebend und bösartig.

Die pathologische Anatomie dieser Zustände (Literatur bei HOPKER, ERBSLOH) sowie die Dauerschäden des „therapieresistenten Schocks" (KEYMLING) sind auf S 347 beschrieben worden.

Die Diagnose wird oft erst spät gestellt. Die Einweisung der Kranken in die Klinik erfolgt wegen Hirntumor, Epilepsie oder Psychose. Der Nüchternblutzucker liegt nicht selten zwischen 20 mg% und 40 mg%. Den wichtigsten Hinweis für die Diagnose geben die Anamnese und das klinische Bild. Das führende Symptom sind die zunehmenden Anfälle von Bewußtlosigkeit mit psychischen und vegetativen Begleiterscheinungen in der Nacht und den Morgenstunden. Bei anderen Fällen treten sporadische Anfälle von kürzerer Dauer in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr auf. Am einleuchtendsten für die Diagnose ist die von WILDER angegebene Hungerprobe. Sie kann mit großer Regelmäßigkeit einen hypoglykämischen Schock auslösen. Patienten mit neurogener Hypoglykämie bleiben dabei anfallsfrei. Den Funktionsprüfungen des Inselorgans kommt weniger große Bedeutung zu. Traubenzuckerbelastungen können die verschiedensten Verläufe zeigen. Diabetische Kurven einerseits und schwere hypoglykämische Reaktionen im Ablauf. Was für die Traubenzuckerbelastungen gilt, trifft auch für Funktionsprüfungen mit Adrenalin und Insulin zu. Vor letzterer ist zu warnen, da es zu tödlichen Hypoglykämien kommen kann. Wichtige Hinweise können Untersuchungen mit Hilfe des Elektroencephalogramm, das typische Befunde zeigt, liefern. Elektrocardiographisch beobachtet man ST Depressionen, abgeflachtes bis negatives T, QT Verlängerungen und Reizleitungsstörungen. Sie werden mit einer Kaliumabnahme im Blut, die bei schweren Fällen nie vermißt wird, erklärt.

Die *Therapie* des akuten Anfalls besteht in sofortiger oraler oder parenteraler Kohlenhydratzufuhr. Intravenöse Gaben von L Glutaminsäure sollen im hypoglykämischen Coma die Bewußtseinstrübungen bei einem großen Teil der Fälle beseitigen (MAYER GROSS und WALKER). Verschiedene medikamentöse Maßnahmen wurden mit mehr oder weniger Erfolg versucht. Alloxan (150—250 mg/kg Körpergewicht intravenös) erwies sich als wirkungslos. Bei größeren Dosen fanden sich Zerstörungen der normalen B Zellen. Besserungen wurden beschrieben nach Thyroxin, diabetogenen Hypophysenvorderlappenextrakten, Coffein u. a. Auch Versuche mit Cortison wurden mit wechselnden Erfolgen durchgeführt. Von KATSCH ist die bemerkenswerte Beobachtung mitgeteilt worden, daß es während einer Schwangerschaft zu einer vollkommenen Remission gekommen ist. Er erklärt das mit einer erhöhten Leistungsfähigkeit der

men vorherigen Gewohnheiten zurückzukehren Ist das Insulin einmal abgesetzt orden, so muß man nach der Rückkehr aus dem Urlaub mit der Einstellung wieder on vorn beginnen

Wertlose „Antidiabetica"

Es sei nochmals betont, daß es außer den genannten Sulfonylharnstoffderivaten islang kein Mittel gibt, welches das parenteral zugeführte Insulin ersetzen kann lan kann sich gar nicht scharf genug gegen die kritiklose Propagierung zahlreicher utzloser Medikamente wenden, die das Insulin ersetzen sollen, oder denen man inwirkungen auf die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zuschreibt

Alle Versuche, das Insulin durch Resorptionsvermittler oral zur Wirkung zu brin en, sind gescheitert Das neuerdings propagierte Pancreasmellin Neu sowie Insuline nit Zusatz von Hyaluronidase (KLOTZBÜCHER 1952) sind wirkungslos Dasselbe gilt on Organextrakten verschiedener Art Die von NIEHANS propagierte Frischzellen herapie ist für den Diabetes abzulehnen (RIETSCHEL), nicht allein wegen der Über ragungsmöglichkeit pathogener Keime, sondern auch aus grundsätzlichen Erwägun en Wir selbst scheuten uns, diese Therapie nachzuprüfen, sahen aber einige Fälle, ie andernorts teils ohne, teils mit dem Erfolg von Stoffwechselverschlechterungen ehandelt worden waren Insulinartige Stoffe aus pflanzlichen Geweben, von COLLIP ls Glucokinine bezeichnet, ließen genau so wie die verschiedenen „Diabetikertees" raktische Erfolge vermissen Schwefelpräparate sowie Metalle in minimalen Dosen Nickel Cobalt, Zink, Magnesium, Kupfer u a) zeigten keine Wirkung auf den Stoff- vechsel (Andererseits besteht kein Zweifel darüber, daß z B Zink und Magnesium lurch Beimischung zum Insulin (S 340) dessen Wirksamkeit steigern können) Porphyrinderivate und Chininpräparate (Sucontral) sind wirkungslos Vor 25 Jahren vurden von FRANK Guanidinderivate, vor allem das Synthalin, in die Therapie ein efuhrt Nach neueren Auffassungen (KÜHNAU) führen die Guanidinderivate zu selek iver Zerstörung der A Zellen Als Therapeutica sind sie ihrer Nebenwirkungen, Er- eugung von Insulinresistenz, Erhöhung der Nierenschwelle, Schädigungen des Magen Darm Kanals der Leber und der Nieren, abzulehnen Das gilt auch für das kürzlich für leichtere Fälle empfohlene Guabetan

Diabetes mellitus im Kindesalter

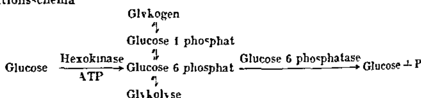
Zwischen der Zuckerkrankheit des Erwachsenen und des Kindes bestehen *keine prinzipiellen Unterschiede* Beim kindlichen Diabetes handelt es sich stets um einen Insulinmangeldiabetes (S 291) Seine Manifestation zeigt meist Beziehungen zu den *Wachstumsvorgängen* Vor oder während des Auftretens des Diabetes sieht man bei vielen Kindern Zeichen verstärkten Wachstums sowie ***hypoglykämische Zustände*** Im Säuglingsalter ist die Zuckerkrankheit extrem selten Der jüngste in der Literatur be schriebene Fall betrifft einen 4½ Monate alten Säugling

Bei schwer einstellbaren und ungenügend behandelten diabetischen Kindern kann es zur Ausbildung eines Krankheitsbildes kommen das nach seinem Entdecker als *Syndrom Mauriac* bezeichnet wird Kleinwuchs und starke Vergrößerung der Leber, die sehr glykogen und gleichzeitig fettreich ist Dieses Syndrom stellt vielleicht ein Bindeglied zwischen dem Diabetes mellitus und der Glykogenspeicherkrankheit (S 363) dar HANHART konnte für beide Krankheiten einen gemeinsamen Erbfaktor nachweisen Man findet das Syndrom Mauriac oft zusammen mit anderen Regula-

Tabelle 61 *Zusammenfassung der Glykogenspeicherkrankheiten* (nach RECANT)

Typ	I	II	III	IV
Befallenes Organ	Leber Niere	Herzmuskel Zunge Gehirn	Leber (Cirrhose) reticuloendotheliales System	Leber Muskel
Alter bei Beginn der Krankheit	Neugeboren Säuglingsalter	Neugeboren Säuglingsalter	spätes Säuglingsalter	spätes Säuglingsalter
Alter beim Tod	Verschieden je nach der Schwere	während der ersten 8 Monate	1—10 Jahre	?
Hypoglykämie Ketose Hyperlipämie	sehr stark	keine	keine	mäßig
Reaktion auf Epinephrin	keine oder geringgradig	normal	geringgradig und verzögert	geringgradig
Glykogenstruktur	normal	normal	abnorm lange Seitenketten	abnorm kurze Seitenketten
Enzymveränderungen	Glucose 6 phosphatase ist verringert oder fehlt vollkommen	keine gefunden	wahrscheinlich verminderte Aktivität des die Verzweigung besorgenden Systems (brancher)	wahrscheinlich verminderte Aktivität des die Aufhebung der Verzweigung besorgenden Systems (debrancher

CORI und CORI (1952) haben gezeigt daß bei der Glykogenspeicherung in der Leber ein Mangel an Glucose-6 phosphatase vorliegt Dadurch wird in dem allgemeinen Reaktionsschema



ein wesentlicher Abbauweg des Glykogens nämlich zur Glucose, unterbrochen und das Gleichgewicht aller enzymatischen Reaktionen so gestört, daß es zur Anschoppung mit Glykogen kommt Auch die fast immer vorhandene Hypoglykämie wird durch den Befund erklärt, da die phosphatatische Spaltung des Glucose-6-phosphates in der Leber normalerweise die wichtigste Quelle der Blutglucose darstellt

Die Ursache der Speicherung liegt also in einer Veränderung des Fermentgehaltes der Zelle Die gesamte Reihenfolge der pathogenetischen Ereignisse lautet Anomale (enzymatische) Zellstruktur → Stoffwechselstörung → Speicherung → Veränderung der Zellform und Beeinträchtigung des Organes (ZOLLNER) Da die Krankheit mit größter Wahrscheinlichkeit erblich ist wird man eine *genetische Fehlsteuerung der Enzymsynthese als Ursache* anzusehen haben (S 638)

Die Krankheit beginnt bei der Geburt oder im Säuglingsalter mit einer oft asymptomatischen Hepatomegalie Die Milz ist nicht vergrößert ein differentialdiagn-

seelischen Verfassung Getrübt wird die Prognose des kindlichen Diabetes durch die Spätkomplikationen Sie können sich schon früher einstellen als beim Erwachsenen und treten dann oft in besonders schwerer Form auf WHITE fand bei 380 jugendlichen Diabetikern in 93% Gefäßschaden (75% Retinopathien, 55% Niereninsuffizienz 7% Coronarsklerose und 2 5% cerebrale Insulte) Es ist zu hoffen daß durch die moderne Therapie des Diabetes auch die Spätschaden einmal ihren Schrecken verlieren werden

Prognose und Prophylaxe des Diabetes mellitus

Überall auf der Welt hat die *Diabetesmorbidität* zugenommen und ist noch im weiteren Ansteigen begriffen Diese Zunahme geht der Industrialisierung eines Landes parallel (S 290) Am höchsten liegen die Zahlen in den USA JOSLIN stellt eine Häufigkeit von 1% fest und vermutet daß noch ½% nicht erkannter Diabetesfalle hinzukommt WILKERSON ermittelte bei systematischen Urinuntersuchungen ganzer Bevölkerungskreise auf 100 bekannte noch 75—100 unbekannte Fälle Für England errechnete HIMSWORTH daß die Diabetesmorbidität in 20 Jahren 1% betragen wird Für Deutschland liegen gesicherte Zahlen nicht vor Man schätzt sie für Westdeutschland mit 48 Millionen Einwohnern auf etwa 200000—400000 Diabetiker Für Gesamtdeutschland mit 66 Millionen Einwohnern geben KNORRE SCHLIAK und Mitarbeiter sogar 600000—680000 an

Die *Letalität* hat in den letzten 15 Jahren durchschnittlich um 27% in den letzten 25 Jahren um mehr als 50% zugenommen (JOSLIN) Das hat seinen Grund in der Lebensverlängerung der Menschen Das durchschnittliche Lebensalter stieg seit dem Jahre 1914 von 46 7 auf 64 7 Jahre an die durchschnittliche Dauer des Diabetes von 4 9 auf 14 1 Jahre (JOSLIN) Die Diabetiker erleben heute ihre Spätkomplikationen und sterben an ihnen Die Todesarten haben sich wesentlich geändert Vor der Ent

etwa 6%

Die Zuckerkrankheit ist im allgemeinen unheilbar Beim mit Fettsucht vergesellschafteten Gegenregulationsdiabetes gelingt es öfters die Erkrankung in das Stadium der Latenz zurückzubringen (S 345)

Verlauf und Prognose des Diabetes hängen weitgehend von der Früherkennung und Frühbehandlung ab Bei sachgemäßer Durchführung aller gegebenen Maßnahmen findet man eine große Tendenz zur Konstanz der Stoffwechsellage Vernachlässigung der Diät und Komplikationen können den Insulinbedarf erhöhen Während die Prognose des diabetischen Comas bei rechtzeitig eingeleiteter Behandlung sehr günstig ist ist die der Spätschäden als schlecht zu bezeichnen

Eine besondere Bedeutung muß der *Prophylaxe des Diabetes* zuerkannt werden Interessante Beobachtungen zu dieser Frage haben FAJANS und CONN gemacht Sie führten bei Menschen aus diabetischen und aus gesunden Familien Traubenzucker belastungen durch Bei der ersten Gruppe fanden sie in 19% bei der zweiten nur in 2% pathologische Blutzuckerkurven Anschließend wiederholten sie die Funktionsprüfungen nach vorheriger einmaliger oraler Verabreichung von 100—125 mg Cortison Dabei ergab sich bei 24% der Probanden aus belasteten und nur bei 3% aus

Der wichtigste Befund ist das sehr große Herz (das Herzgewicht beträgt das Fünf fache der Norm und mehr) elektrocardiographisch findet man negative T Wellen ST Depressionen Linkstyp Die chemischen Untersuchungen geben keinen Hinweis auf Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels Zur Sicherung der Diagnose kommt eine Muskelbiopsie in Betracht Die Säuglinge sterben innerhalb der ersten acht Lebensmonate meist an Infekten Es ist keine Therapie bekannt

Anatomisch wird Glykogen vor allem im Herzmuskel gefunden Auch die quer gestreifte Muskulatur wird stark befallen besonders Zunge und Zwerchfell Die glatte Muskulatur ist häufig betroffen seltener das reticuloendotheliale System und die Epi thelzellen der Drüsen des Darmes und des Pancreas Auch die Ganglien und das Zen tralnervensystem speichern gelegentlich Glykogen Bemerkenswert ist daß keine proliferative Reaktion auf die Speicherung stattfindet Biochemisch konnte bis heute keine Anomalie der Enzymstruktur oder des Glykogens der befallenen Gewebe ge funden werden Die von SELBERG beschriebene *neuromuskuläre Form* die unter dem Bilde einer spinalen Muskelatrophie verlief ist vermutlich ein Teilsyndrom des Typs II

Der Typ III die *diffuse Glykogenose mit Lebercirrhose* kann auch als die Glykogen speicherkrankheit des reticuloendothelialen Systems bezeichnet werden Die Be schwerden der Patienten die frühestens gegen Ende des ersten Lebensjahres und oft erst später beginnen gehen alle von der Leber aus Vergrößerung des Abdomens Ödeme Blutungsneigung Klinisch findet man neben der Lebervergrößerung eine Vergrößerung der Milz (im Gegensatz zu Typ I) Ascites Ikterus und Anämie wer den beobachtet Die Laboratoriumsbefunde weisen ebenfalls auf die Leber hin Der Blutzucker ist niedrig die Glucosebelastungskurve verläuft flach und protrahiert nach Adrenalin kommt es zu geringer und verzögerter Blutzuckerausschüttung Die Patienten sterben vor dem zehnten Lebensjahr Die Therapieversuche sollten auf die Behandlung der Lebercirrhose der Blutungsneigung und der Anämie zielen

zu Typ I und II tritt an den Orten der Speicherung Bindegewebsneubildung auf Biochemisch ist die Krankheit durch ein pathologisches Glykogen gekennzeichnet das sich durch weniger Verzweigungen vom normalen Glykogen unterscheidet Es ist *möglich daß diese Eigenheit dadurch zustande kommt* daß das Ferment das die Verzweigung besorgt bei diesen Patienten fehlt Das pathologische Glykogen wirkt vermutlich als Fremdkörper

Der Typ IV wurde bislang *nur zweimal beobachtet* *Klinisch* besteht große *Ähnlich keit mit Typ I* doch ist die Verteilung des gespeicherten Glykogens eine andere vor allem die Muskulatur ist ausgiebig betroffen Einer der beiden Fälle lebt heute im Alter von 13 Jahren noch Es ist ein normal entwickeltes gesund aussehendes Kind Indes besteht Hepatomegalie mit Bromthaleinretention außerdem werden Hypo glykämie verminderte Reaktion auf Adrenalin Acetonurie und Hyperlipämie be obachtet

Biochemisch wurde in Biopsieproben ein Glykogen gefunden das vermehrt Seiten

Verfüg

bau des

n rasch

erreicht wird durch verminderte Aktivität des die Verzweigung aufhebenden Enzym systemes (debrancher) gehemmt ist

Besondere Aufgaben der Diabetikerfürsorgestellen liegen in der *Ehe-* und *Berufsberatung*. Allgemeine Regeln lassen sich dafür nicht aufstellen, da eine eindeutige Erbprognose nicht möglich ist. Schwerzuckerkranke sollte man dringend vor einer Eheschließung warnen, da sich nicht nur die Anlage, sondern auch die Schwere des Diabetes vererbt. Bei einseitiger familiärer Belastung ist das Auftreten von Zuckerkrankheit bei den Nachkommen seltener als bei doppelseitiger. Bei doppelseitiger diabetischer Belastung ist von einer Ehe abzuraten. Bei Zuckerkranken mit bereits bestehenden Spätkomplikationen ist der Eheschließung dringend zu widerraten.

Berufe, die sich ungünstig auf die Stoffwechsellage auswirken, sollten Diabetiker nicht ausüben. Dazu zählen solche mit wechselnden Arbeitszeiten (Reisende, wandernde Künstler u. a.). Ungünstig sind Berufe, bei denen sich Diätfehler nicht vermeiden lassen (Gastwirte, Köche, Bäcker u. a.). Insulinbehandelte Diabetiker dürfen nicht auf Posten verwandt werden, auf denen durch das plötzliche Auftreten von Schocks sie selbst (Dachdecker, Bauarbeiter, Maurer, Telegraphenarbeiter, Feuerwehrleute, Schornsteinfeger, Bergsteiger, Hochofenarbeiter u. a.) oder die Allgemeinheit (Autofahrer, Straßenbahner, Lokomotivführer, Flieger, Weichensteller, Schrankenwärter, Steuerleute auf Schiffen u. a.) gefährdet werden.

Zur Wahrung ihrer Interessen haben die Zuckerkranken in fast allen Ländern unter ärztlicher Mithilfe *Diabetikerbünde*, die der International Diabetes Federation angeschlossen sind, gegründet. Sie geben für ihre Mitglieder lesenswerte Zeitschriften heraus. In Abständen von drei Jahren finden internationale Diabetiker-Kongresse statt, an denen die Leiter der Diabetikerbünde sowie bekannte Diabetesärzte teilnehmen.

Spontanhypoglykämie und Hyperinsulinismus

Die Spontanhypoglykämie stellt das Gegenbild des Diabetes mellitus dar. Stets findet sich eine relative oder absolute Überfunktion der insulinproduzierenden Anteile des Pancreas. Dabei kann es sich um eine primäre Insulinmehrbildung oder um einen sekundären Insulinismus infolge Versagens der Gegenregulationen handeln. Pathogenetisch kommen die verschiedensten Ursachen dafür in Frage. Ein Hyperinsulinismus liegt nur dann vor, wenn eine Überproduktion von Insulin infolge vermehrter Aktivität der Inselzellen besteht. In allen anderen Fällen sollte man von Spontanhypoglykämie sprechen.

Spontanhypoglykämie

Physiologisch können Hypoglykämien unter mannigfachen Bedingungen vorkommen. In den ersten drei Lebenstagen schwanken die Blutzuckerwerte infolge

und enthält das Fünffache an Insulin. Diese Differenzen gleichen sich bis zum vierten Lebensjahre aus. Bei Kindern bis zum zehnten Jahr liegen die Blutzuckerwerte relativ niedrig. Die Neigung zu Hypoglykämien ist größer als beim Erwachsenen (MESTHALER und FISCHER).

Hypoglykämien ohne organische Ursache findet man oft nach erschöpfender Muskelarbeit (Marathonläufer) und infolge überschießender Insulinproduktion nach

2 (1950) 161 — Gofman J W Jones H B Lindgren F T und Lyon T Lipoprote ns in Atherosclerosis Amer J Med 11 (1951) 358 — Grayzel H G und Warshall H B Clinic Survey of Vascular Complications in Juvenile Diabetes Mellitus Pediatrics 8 (19 1) 506 — Guest G M und Cochrane W Galactosemia or Galactose Diabetes D abetes N Y 3 (1954) 330 — Hanhart E Zur Vererbung des Diabetes mellitus Sch veiz m d Wschr 81 (1951) 112 — Hartroft W S und Wrenshall G A Correlation of Beta cell Granulation with Extractable Insuline of the Pancreas Diabetes N Y 4 (1955) 1 — Hoft J P und Li kens F D W Carbohydrate Metabolism during Pregnancy Diabetes N Y 3 (1954) 1 — Jackson W P U The Prediabetic Syndrome Large Babies and the (Pre) Diabetic Father J Clin Endocr 14 (1954) 1" — John H J Up to Four Decades of Hyperglycemia in Diabetics without Loss of Carbohydrate Tolerance Metabolism 1 (1952) 400 — Kade H und Dietel H Die Prognose der Schwangerschaft *bei prädiabetischen und diabetischen Frauen Dtsch med Wschr 77 (1952) 673* — Keiding N R Root H F und Marble A Importance of Control of Diabetes in Prevention of Vascular Complications J Amer Med Ass 150 (195?) 964 — Keiding N R und Tiller E F Proteinbound Carbohydrate in the Serum of Diabetic Patients with and w thout Vascular Complications Diabetes N Y 4 (1955) 37 — Kempner W Radical D etary Treatment of Hypertension and Arteriosclerotic Vascular Disease Heart and K dn y Disease and Vascular Retinopathy Gen Pract Kansas City 9 (1954) "1 — Kimmelstiel P und Wilson C Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney Amer J Path 12 (1936) 83 — Kinsell L W Lawrence L Balch H E und Weygand K W ... n H m n D abetes Metabolic and Clinical Observations in Diabetics N Y 3 (1954) 358 — Kinsell L W Effect

F W Zur

ied Wschr J (1 ...
tl Wschr 32 (1954

— M ...
med
Diabe
fenburg C A
with Estrogen
pathie Dtsch
Klinik der Ins

gest ...
hydrate in Serum from D a
l the Vascular Compl cations
laboratorium 6 (1953) f —
(1953) 1413 Ann Endocr
betic Pregnancies Diabetes
N Y 3 (1954) 199 Peel J und Oakley ... agement of Pregnancy in D a *betes Transactions of the 12th British Congress of Ol stetrics and Gynecology* S 1 1951 — Plancherel P und Moeschlin S Über die Verträglichkeit der Fructose beim D abetes mellitus Schweiz med Wschr 84 (1954) 98 — Randerath E Zur Frage der inter ... Virchows Arch path Anat 323 (1953) 483 —
N und Steiner P Spontaneous Diabetes in
n Med 42 (1953) 937 — Robbers H Verla f
... F llen Dtsch Arch
d der Glomerul
nden K H und
Kidney Ret nal

sklerose D
Zanca K

Hypoglykämien bei Sturzentleerungen nach Magenresektionen gehören zum sogenannten „dumping syndrome“. Nach kohlenhydratreicher Ernährung erfolgt an [illegible]

Neurogene Hypoglykämien als Folge zentralnervöser Regulationsstörungen sind beschrieben bei der Epilepsie, der Encephalitis, bei Hirnverletzungen, Subarachnoidalblutungen und bei verschiedenen, insbesondere mit stuporösen Zuständen einhergehenden Geisteskrankheiten. Oft findet man sie bei der progressiven Muskeldystrophie.

Die Hypoglykämien *nach Vergiftungen*, z. B. durch Tetrachlorkohlenstoff, Guanidin, Phosphor, Hydrazin u. a., kommen als Folge von Leberschädigungen oder zentralregulatorischen Fehlsteuerungen zustande. Guanidinderivate führen außerdem zu Schädigungen der A-Zellen (S. 357).

Ergänzend sei erwähnt, daß es sehr seltene familiär bedingte Hypoglykämien geben soll (ANDERSON).

Hyperinsulinismus

Als perniziösen Insulinismus (KATSCH) oder Zuckermangelkrankheit bezeichnet man Zustände, die auf einer primären Überfunktion des Inselorgans beruhen. Ursächlich sind für sie Tumoren oder Hyperplasien der Langerhansschen Inseln verantwortlich. Das Krankheitsbild ist durch fortschreitende und regulatorisch nicht ausgleichbare Anfälle charakterisiert. Während KATSCH im Jahre 1948 noch nicht einmal 100 Fälle aus dem Weltschrifttum zusammenstellen konnte, gaben VOSSSCHULTE und BECHER 1953 eine Übersicht über 315 Fälle. Nach CAMPBELL findet man bei 900 Sektionen ein Insulom. Daraus geht hervor, daß eine große Anzahl von ihnen völlig symptomlos bleibt. Andererseits sind aber Todesfälle an sicherer Spontanhypoglykämie ohne den geringsten pathologisch-anatomischen Befund beschrieben worden. Die *Adenome* kommen bei beiden Geschlechtern gleichmäßig und in allen Altersstufen mit einer Häufung im fünften Lebensjahrzehnt vor. Sie finden sich meist im Schwanz des Pancreas und erreichen Hirsekorn- bis Bohnengröße. Sie können multipel auftreten. Oft sind sie so klein, daß sie sich bei der Operation nicht abtasten lassen. Eine *maligne Entartung* und die Bildung insulinproduzierender Metastasen, vor allem in der Leber, kommen vor.

Neben Adenomen gibt es auch insulinproduzierende Carcinome. Sie können im Gegensatz zu den Adenomen außerordentlich groß sein und sarkomähnliches Aussehen zeigen. Kürzlich beschrieben SKILLERN und Mitarbeiter zwei derartige Riesentumoren, bei denen es sich um Spindelzellcarcinome der Inselzellen handelte. In anderen Fällen findet sich nur eine generalisierte diffuse Hyperplasie der Inselzellen. Dabei können die A-Zellen absolut und relativ stark vermindert sein und gelegentlich vollkommen fehlen.

Bei Diabetikern findet man Adenome gar nicht so selten. Es sind Beobachtungen beschrieben worden, bei denen primär eine Zuckermangelkrankheit bestand, aus der sich erst später ein Diabetes entwickelte.

Die *klinischen Zeichen* sind dieselben wie bei einer Insulinüberdosierung, nur mit dem Unterschied, daß sie protrahiert verlaufen. Die Anfälle sind nicht unbedingt an einen bestimmten Blutzuckerwert gebunden. Besonders typisch und diagnostisch bedeutsam ist, daß die stärksten Anfälle während der Nacht oder vor dem ersten Frühstück auftreten.

Glykogenspeicherkrankheiten — Zusammenfassende Darstellungen

BECKMANN K Die Speicherkrankheit In Handbuch der inneren Medizin 4 Auflage 3 Band 2 Teil S 913 Berlin Göttingen Heidelberg 1952 — GRAFE E Die Glykogenspeicherkrankheit In Handbuch der inneren Medizin 7 Band 2 Teil S 301 Berlin Göttingen Heidelberg 1955

Einzeldarstellungen

ANDERSEN D H Studies on Glycogen Disease with a Report of a Case in which the Glycogen was abnormal In A Symposium on the Clinical and Biochemical Aspects of Carbohydrate Utilization in Health and Disease Baltimore 1952 — BOHLAU E und BOHLAU V Beitrag zum Problem der Glykogenspeicherkrankheit Dtsch Zschr Verdauungskrkh 13 (1953) 115 — BRUNK J Zur Pathogenese der von Gierkeschen Glykogenspeicherkrankheit Beitr path Anat 111 (1951) 4?5 — CORI G T und CORI C F J Biol Chem 199 (1952) 661 — CORI G T Enzyme und Glykogenstruktur bei der Glykogenspeicherkrankheit Österr Zschr Kinderhk 10 (1954) 38 — CORI G T Glycogen Structure and Enzyme Deficiencies in Glycogen Storage Disease Harvey Lectures Serie XLVIII S 145 New York 1952/53 — VAN CREFELD G Glykogen Disease Arch Dis Child 27 (1952) 113 — FORBES G B Glykogen Storage Diseases Report of a Case with Abnormal Glycogen Structure in Liver and Skeletal Muscle J Pediatr 42 (1953) 645 — HANHART E Erbbedingtheit der Glykogenosen in Beziehung zum Diabetes mellitus Schweiz med Wschr 77 (194?) 163 — RECANT L Recent Developments in the Field of Glycogen Metabolism and the Diseases of Glycogen Storage Amer J Med 19 (1955) 610 — SELBERG W Zur Klinik und Pathologie der Glykogenspeicherkrankheit Dtsch med Wschr 77 (1952) 1020 — ULSTROM R A ZIEGLER M R DOEDEN D und McQUARRIE I Metabolic and Clinical Effects of Corticotrophin (ACTH) on Essential Glycogenosis (von Gierkes Disease) Metabolism 1 (1952) 197 — WACHSTEIN M Glykogen Storage Disease (v Gierke) Predominantly Involving the Heart Amer J med Sc 214 (1947) 401 — ZOLLNER N Die Speicherkrankheiten des Reticuloendothelialen Systems In Handbuch der Hämatologie Bd 5 Im Druck

Schwangerschaftshypophyse Von CONN wird eine kohlenhydratarme und eiweißreiche (120—140 g) Diät mit mittleren Fettmengen in drei Hauptmahlzeiten empfohlen, andere erlauben größere Kohlenhydratmengen in fraktionierten Dosen (PORTIS)

Die Methode der Wahl ist bei fortschreitendem perniziösem Insulinismus die *Operation* Für ihre Indikationsstellung ist das klinische Bild wichtiger als einzelne Teste Ein operativer Eingriff führt in 70% der Fälle zur Heilung während unbehandelte Kranke in wenigen Jahren zugrunde gehen Falls sich bei der Operation ein Tumor *nicht tasten läßt*, muß das Pancreas vom Schwanzteil her teilreseziert (zwei Drittel bis drei Viertel) werden Niemals darf diese Operation unterlassen werden (DE PEYSTER und GILCHRIST) Auch bei Pancreashyperplasien ist die Teilresektion die Methode der Wahl Bei *Carcinomen ist eine totale Pancreasexstirpation erforderlich* Die Kompensation macht bei permanentem Diabetes keinerlei Schwierigkeiten Es sind Fälle beschrieben worden, wo nach lebensrettenden Operationen schwere nervöse und psychische Störungen zurückgeblieben sind An diese Möglichkeiten muß man immer denken und darum bei gesicherter Diagnose rechtzeitig chirurgisch eingreifen

Glykogenspeicherkrankheiten

Im Jahre 1929 beschrieb VON GIERKE eine Krankheit die durch Speicherung von Glykogen in Leber und Niere ausgezeichnet ist und die er Glykogenspeicherkrankheit (Glykogenose) nannte In neuerer Zeit zeigte sich, daß von der eigentlichen von Gierkeschen Krankheit weitere Syndrome die sich durch Glykogenspeicherung auszeichnen auf Grund klinischer pathologischer und biochemischer Beobachtungen recht gut voneinander abzugrenzen sind (Tab 61) Nach ANDERSEN und nach G CORI unterschei

tur

Hepatorenale Glykogenose (von Gierkesche Krankheit)

Die hepatorenale Glykogenose ist eine seltene angeborene und recessiv vererbliche Stoffwechselanomalie die ausschließlich im Kindesalter vorkommt und bereits den Säugling befällt

Schon frühzeitig hat man festgestellt daß der im Gegensatz zu normalen Verhältnissen hohe Glykogengehalt der Leber durch die postmortale Autolyse nicht angegriffen wird und bereits SCHONHEIMER hat beobachtet daß das bei dieser Krankheit auftretende Glykogen von normalen Lebern abgebaut werden kann daß es sich also nicht um ein anomales Glykogen handelt, sondern daß eine Störung des Abbaues des Glykogens die Ursache der Glykogenanschoppung sein muß VON GIERKE vermutete eine Verminderung der hepatischen Diastase während SIEGMUND eine Verschiebung des Reaktions

Phosphatas

HAUSER spr

stoffwechseleingreifenden Phosphatase als Ursache der Glykogenspeicherung in Frage kommt aber erst CORI und CORI konnten entsprechende einwandfreie Befunde erheben und die Frage klären

stisch wichtiges Zeichen. Das Krankheitsbild ist durch den Mangel an reaktionsfähigen Zuckern bestimmt. Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Erbrechen, hypoglykämische Krampfanfälle und Coma können Frühsymptome sein. Im Verlauf der Krankheit kann es zu Zurückbleiben im Wachstum und Fettsucht kommen, auch die geistige Entwicklung bleibt meist zurück.

Der wichtigste Befund ist die Hepatomegalie; die vergrößerten Nieren sind ebenfalls oft palpabel. Der Blutzucker ist infolge mangelhafter Glykogenolyse auffallend niedrig. Spontanhypoglykämien kommen sehr häufig vor. Die Traubenzuckerbelastung zeigt einen diabetischen Verlauf, da der Zucker nicht schnell genug assimiliert wird. Nach Adrenalin kommt es nicht oder nur verzögert zur Hyperglykämie, wohl aber zu einer Blutdrucksteigerung. Auch auf Glucagon steigt der Blutzucker nicht an. Das Verhalten des Stoffwechsels gleicht also den Qualen des Tantalus. Inmitten eines Kohlenhydratüberflusses findet er keine Möglichkeit, sich den Zucker nutzbar zu machen. Es besteht eine starke Insulinüberempfindlichkeit.

Dem Mangel an verwertbaren Kohlenhydraten entsprechen die übrigen Laborbefunde. Im Blut sind vermehrt Ketonkörper nachzuweisen, im Harn tritt Aceton auf. Man findet eine Hyperlipämie mit der dazugehörigen Vermehrung von Cholesterin und Neutralfett. Von den übrigen Befunden sind der meist erniedrigte Spiegel der Serumphosphate und der meist normale Ausfall von Leberfunktionsproben zu erwähnen.

Die *Prognose* ist im allgemeinen ungünstig. Die meisten Kinder sterben an intercurrenten Infekten. Manche erreichen das Erwachsenenalter. Spontanheilungen kommen vor. Es sind ganz vereinzelte Fälle beschrieben worden, bei denen sich später ein echter Diabetes mellitus entwickelte.

Therapeutisch versucht man, durch häufige eiweißreiche, fettarme Mahlzeiten bei geringer Zufuhr von Kohlenhydraten den Energiebedarf zu sichern. Vor jeglicher Hormonbehandlung, ACTH (VAN CREFELD), Schilddrüsenpräparaten oder Hypophysenimplantationen (BOHLAU), wird gewarnt. Andere (ULSTROM und Mitarbeiter) verwenden ACTH und Cortison, um der Hypoglykämie entgegenzuwirken. Pathologisch-anatomisch findet man die Vergrößerung von Leber und Nieren durch Glykogenablagerung in den Parenchymzellen bzw. den Tubuli. Neben dem Glykogen tritt in der Leberzelle häufig Fett auf. Im Pancreas kommt es zu einer Vermehrung der B-Zellen, in den Nebennieren zu einer Markhypertrophie. Es ist wahrscheinlich, daß diese Veränderungen sekundärer Natur sind. Zwischen dem Diabetes mellitus und der Glykogenspeicherkrankheit bestehen genetische Beziehungen. Beim „Syndrom Mauriac" (S. 357) kommen Glykogenspeicherung und Diabetes mellitus gemeinsam vor.

Biochemisch fanden CORI und CORI die oben beschriebene starke Verringerung der Aktivität der Glucose-6-phosphatase in allen sieben von ihnen untersuchten schweren Fällen. In fünf leichteren Fällen war auch die Aktivität des Fermentes weniger stark vermindert, ein leichter Fall wies keine Verringerung der Enzymaktivität auf. Das Glykogen dieser Fälle hatte eine normale Struktur.

Seltene Glykogenosen

Die Erscheinungen des Types II der *cardialen Form* beginnen im frühen Säuglingsalter. Cardiopulmonale oder neurologische Symptome stehen im Vordergrund, namlich intermittierende Cyanose, Dyspnoe, Fütterungsschwierigkeiten, Apathie. Das Krankheitsbild kann der Amyotonia congenita ähneln, ebenfalls dem Mongolismus. Wegen der großen Zunge sollen manche Kranke an Hypothyreose denken lassen.

Bei der frei gewählten Kost hängt die Aufnahme von Eiweiß und damit die Lage des Stickstoffgleichgewichtes bei den verschiedenen Völkern und auch innerhalb eines Volkes bei den verschiedenen Berufsgruppen von vielen Faktoren ab vom Klima, von den erreichbaren oder den durch die Weltanschauung vorgeschriebenen Nahrungsmitteln, von der Beschäftigung und von der Zusammensetzung der Nahrung (Gehalt an Fetten, Kohlenhydraten, Vitaminen und anorganischen Salzen)

Krogh berichtet, daß die Eskimos ohne Schwierigkeit täglich 1 kg, in einzelnen Fällen sogar fast 2 kg mageres Fleisch verzehren Das entspricht etwa 200—400 g Eiweiß Ähnliches wird von den kaukasischen Hirtenvölkern behauptet Auch die bäuerliche Bevölkerung in Mitteldeutschland soll noch relativ viel Eiweiß verzehren, 120—150 g täglich Auf der anderen Seite gibt es Berufsgruppen in unseren Städten und Sekten in Indien, die mit 30—40 g Eiweiß täglich auskommen In den Zeiten der Blockade war in Deutschland die Eiweißration auf 30—60 g eingeschränkt Je weniger Eiweiß die Kost enthält, um so sorgfältiger muß sie ausgewählt und zusammengesetzt sein

Rose hat für sich selbst eine Diät zusammengestellt, die nur etwa 25 g Eiweiß enthält Bei dieser Diät hat er jahrelang seine Gesundheit und seine Leistungsfähigkeit als Arzt bewahrt Aber jedesmal, wenn er an einer Verdauungsstörung oder an einer Erkältung litt wurde die Bilanz negativ, und er mußte die Diät mit einigen eiweißreichen Tagen unterbrechen

Wenn man im Versuch von einem Gleichgewicht zu einem anderen wechselt, dann stellt sich das neue Gleichgewicht nicht sofort ein Es verstreichen einige Tage, in denen die Bilanz entweder negativ oder positiv ist, negativ, wenn von einem höheren zu einem niedrigeren Gleichgewicht positiv, wenn von einem niedrigeren zu einem höheren Gleichgewicht übergegangen wird Im zweiten Fall wird Eiweiß in irgend einer Form zurückgehalten, in der es leicht verfügbar bleibt und sofort angegriffen werden kann wenn die Umstände es verlangen Einer dieser Umstände ist die geringe Zufuhr von Eiweiß mit der Nahrung Wenn Eiweiß ganz weggelassen wird, scheiden die Versuchstiere um so mehr Stickstoff aus, je höher ihr Körpergewicht und je höher das Gleichgewicht war, auf dem sie vorher gehalten wurden Die Fähigkeit Eiweiß zurückzuhalten, ist nicht bei allen Individuen derselben Art gleich gut entwickelt Auch scheint die Art des Nahrungseiweißes selbst einen gewissen Einfluß zu haben, da von tierischem Eiweiß leichter etwas zurückgehalten wird als von pflanzlichem Auch Casein eignet sich nicht so gut zur Anlage von Vorratseiweiß

Wahrscheinlich können fast alle Organe *Vorratseiweiß* anlegen insbesondere Leber, Herz, Niere und Skelettmuskel, Gehirn und Rückenmark offenbar nicht

Es ist noch nicht ganz entschieden, in welcher Form dieses Vorratseiweiß vorkommt, sicherlich nicht als freie Aminosäuren und auch nicht als Speichersubstanz wie das Eiweiß in den Pflanzensamen Wahrscheinlich baut das Organ einfach mehr eigenes Eiweiß auf Dafür spricht, daß das Volumen der Leber bei eiweißreich ernährten Tieren zunimmt, ohne daß sich die prozentuale Zusammensetzung des Organs wesentlich ändert Der Gehalt an Stickstoff und an Aminosäuren bleibt ungefähr gleich

Bei der Leber hat man allerdings auch beobachtet, daß im Cytoplasma zahlreiche mit Pyronin färbbare Körnchen auftreten, wenn die Versuchstiere — meist Ratten — eiweißreich gefüttert werden, und wieder verschwinden wenn sie hungern Diese Körnchen bestehen aus Ribonucleoproteiden und stellen wohl eine besondere Form

Literaturverzeichnis

Diabetes mellitus — Zusammenfassende Darstellungen

Allen A C und Ashton N The Kidney New York 1951 — Antweiler A Die quantitative Elektrophorese Heidelberg 1952 — Becker B Renal Diseases Philadelphia 1950 — Bertram F Grundsätzliches zur Diabetestherapie Stuttgart 1952 — Bertram F Die Zuckerkrankheit 4 Auflage Stuttgart 1953 — Boller R Diabetes mellitus München 1950 — Bürger M Angiopathia diabetica Stuttgart 1954 — Constam G R Therapie des Diabetes mellitus Basel 1950 — Duncan G Diseases of Metabolism 3 Auflage Philadelphia 1952 — Engleson G Studies in Diabetes Mellitus Acta paediatr Suppl 97 (1954) — Falta W und Hogler M Die Zuckerkrankheit 4 Auflage Halle 1953 — Ferner H Das Inselsystem des Pankreas Stuttgart 1952 — Grafe E Der Diabetes mellitus des Menschen In Handbuch der inneren Medizin 7 Band 2 Teil S 102 Berlin Göttingen Heidelberg 1955 — Hopker W Die Wirkung des Glukosemangels auf das Gehirn Leipzig 1954 — Joslin E P Root H F White Pr und Marble A Treatment of Diabetes Mellitus Philadelphia 1952 — Lundbaek K Long Term Diabetes Copenhagen London New York 1953 — Rohracher T Spätschäden zuckerkranker Kinder Wien 1951 [illegible] 1950 —
Warren S und [illegible] hia 1952
— Weisse K [illegible] F und
Wunderly C [illegible]

Einzeldarstellungen

Altschuler C H und Angevine D M Acid Mucopolysaccharide in Degenerative Disease of Connective Tissue with Special Reference to Serous Inflammation Amer J Path 27 (1951) 141 [illegible]
Bartelheimer [illegible]
B Diabetic [illegible]
Davies G D [illegible]
and B Vitamins in Diabetic Retinopathy Diabetes N Y 3 (1954) 175 — Van Beek C Autopsy Findings in Stillbirths and Neonatal Deaths Suggesting Maternal Diabetes 1 Internationaler Kongreß der Diabetic Federation in Leyden 1952 — Beetham W P Diabetic Retinopathy during Pregnancy Transact Amer Ophth Soc 48 (1951) 205 — Bell E T Postmortem Study of Vascular Diseases in Diabetics Amer Arch Path 53 (1952) 444 — Berkmann J Rifkin H und Ross G The Serum Polysaccharides in [illegible]

[illegible]
Administr[illegible]
Complications of [illegible]
und C[illegible] J W
Glucose Tolerance [illegible]
[illegible]

Das Maß der *Stickstoffausscheidung* im Eiweißminimum hängt von verschiedenen Faktoren ab. Einer davon ist die *Größe des Tieres*. Wenn man den ausgeschiedenen Stickstoff auf 1 kg Körpergewicht bezieht, so scheiden kleine Tiere im Verhältnis mehr aus. Bei ihnen liegt also das endogene Eiweißminimum höher als bei größeren (5). Dasselbe ergibt sich aus Versuchen von SPRINSON und RITTENBERG (6) mit ^{15}N-Glycin, nach denen eine Ratte pro kg Körpergewicht etwa fünfmal mehr Eiweißstickstoff umsetzt als ein Mensch. Über die Beziehungen zum Grundumsatz sei auf Seite 31 verwiesen.

Ein anderer Faktor, der das Stickstoffminimum beeinflußt, ist die *Außentemperatur*. Im allgemeinen wird bei höherer Temperatur etwas weniger Stickstoff ausgeschieden als bei niederer (7). In solchen Versuchen verhält sich das endogene Stickstoffminimum ähnlich wie der Grundumsatz. Bezieht man beide auf 1 kg Körpergewicht, so bleibt ihr Verhältnis bei verschiedenen Temperaturen annähernd konstant. Bei 25° schied eine Maus in einem Versuch von TERROINE und SORG-MATTER 0,0342 g N pro Stunde und kg aus, bei 30° 0,02695 g.

Ob die *Muskelarbeit* das endogene N-Minimum beeinflußt, ist zweifelhaft (8).

Dagegen besteht eine Beziehung zwischen dem Eiweißstoffwechsel und dem *Mineralhaushalt*. Wenn Eiweiß angesetzt wird, werden gleichzeitig auch Salze zurückgehalten, die nötig sind, um dem Eiweiß den nötigen Quellungs- und Hydratationsgrad zu verleihen. So wird das Wachstum unterdrückt, wenn man einem Tier die Salze vorenthält (9). Ein erwachsenes Tier setzt unter Salzmangel mehr Eiweiß um als bei salzhaltigem Futter (10). Zuviel Salz wirkt sich jedoch wieder ungünstig aus (11).

Wahrscheinlich wirkt sich der Salzmangel noch mittelbar über das Neutralisationsbedürfnis auf den Eiweißstoffwechsel aus. Wenn zu wenig Basen zur Verfügung stehen, ist es unter Umständen möglich, daß mehr Ammoniak aus Desaminierungsprozessen zur Neutralisation der im Stoffwechsel gebildeten Säuren freigemacht werden muß (12). Ferner scheint allgemein die Eiweißbilanz der Gewebe negativ zu werden, wenn sie Kalium und Phosphat verlieren (S. 874).

Biologische Wertigkeit der Eiweißkörper

Wenn Eiweiß zugeführt wird, steigt meist die Stickstoffausscheidung im Harn. Deswegen ist es nur unter besonderen Bedingungen möglich, mit einer Eiweißmenge, die dem endogenen Stickstoffminimum entspricht, die Stickstoffbilanz auszugleichen. In der Regel muß erheblich mehr zugeführt werden. Mit manchen Proteinen ist überhaupt kein Gleichgewicht zu erreichen, weil ihnen die eine oder andere unentbehrliche Aminosäure fehlt. So enthält die Gelatine kein Tryptophan, Gliadin kein Lysin.

Sind alle unentbehrlichen Aminosäuren vorhanden, dann hängt es von deren Verhältnis ab, auf welchem Niveau das Gleichgewicht erreicht werden kann. Je niederer dieses ist, um so höher ist die biologische Wertigkeit des betreffenden Proteins.

In der Regel ermittelt man die biologische Wertigkeit aber auf andere Weise und versteht darunter den prozentualen *Anteil des resorbierten Nahrungseiweißstickstoffs*, der vom Körper zurückgehalten, also wahrscheinlich in Organeiweiß umgewandelt wird.

Der Begriff der *biologischen Wertigkeit* wurde von K. THOMAS (13) geprägt. Um sie zu bestimmen, stellte er das Versuchstier oder die Versuchsperson für eine Woche auf

and Peripheral Vessels of the Youthful Diabetics Amer J Digest Dis 17 (1950) 1 9 — Root H F Marble A und Wilson J L Relation of Control of Diabetes to Vascular Degenerative Lesions in Young Diabetics Transact Amer Climat Clin Ass 62 (1951) 1050 — Salter J und Best C H Insulin as a Growth Hormone Brit med J 15 (1953) 353 — Sarre H Zur Pathogenese des nephrotischen Syndroms Dtsch med Wschr 79 (1954) 1652 1 13 — Sauer H und Dussler A Die Behandlung der diabetischen Neuritis mit Vitamin B_{12} Klin Wschr 31 (1953) 960 — Selye H Annual Reports on Stress 1—3 Montreal 1951 1952 1954 — Schettler G Vorkrankheiten und Arteriosklerose Verh Dtsch Ges inn Med (1954) 880 — Starck G Zur Pathogenese des diabetisch n Capillarschadens Schweiz med Wschr 84 (1954) 1440 — Stanton E R Jones H W und Marble A Coexisting Diabetes Mellitus and Addison s disease Arch int Med 93 (1954) 911 — Vieth G Beitrag zur Kombinationskrankheit Diabetes und Tuberkulose Beitr Klin Tbk 104 (1951) 436 — Wenderoth H Zur Indikation eiweißreicher Diät bei Diabetes mellitus Dtsch m d Wschr 78 (1953) 375 — White P Koshy P und Duckers J The Management of Pregnancy Complicating Diabetes and of Children of Diab tic Mothers Amer Med Clin 37 (1953) 481 — White P Diabetes in Pregnancy Rocky Mountain Med J 51 (1954) 35[illegible] — Wilson J L Root H F und Marble A Prevention of Degenerative Vascular Lesions in Young Pati nts by Control of Diabetes Amer J Med Sc 221 (1951) 479 — Wortham J T Heedstream J W Adrenalectomy in Human Diabetes Effects in Diabetics with Advanced Vascular Disease Diabetes N Y 3 (1954) 36[illegible] — Wrenshall G A Hartroft W S und Best C H Insulin Extractable from the Pancreas and Islet Cell Histology Diabetes N Y 3 (1954) 4[illegible]

Spontanhypoglykämie und Insulinismus — Zusammenfassende Darstellungen

Graff I Die Spontanhypoglykämie und der Hyperinsulinismus In Handbuch der inneren Medizin Band 2 Teil S 33[illegible] Berlin Göttingen Heidelberg 1955 — Hepaker W Die Wirkung des Glukosemangels auf das Gehirn Leipzig 1954 — Katsch G und M Gulzow Di Krankheiten der Bauchspeicheldrüse In Handbuch der inneren Medizin 4 Auflage 3 Band 2 Teil S 29 Berlin Göttingen Heidelberg 1953 — Marble A Hyperinsulinism In Joslin Treatment of Diabetes Mellitus 9 Auflage S 321 Philadelphia 1952

Einzeldarstellungen

Anderson R C Wright W S Bauer F G und McQuarrie Familiar Hypoglycemosis of Probable Genetic Origin Amer J Human Genetics 2 (1950) 264 — Bertram F Ernährungsschäden vom Standpunkt der zentral n Regulationen Dtsch med Wschr 73 (1948) 76 68 — Bertram F Zur Pathogenese der Regulationskrankheiten Dtsch m d Wschr 75 (1950) [illegible] 134 — Bierich J R und Kornatz Stegmann B Zur Entstehung der spontanhypoglykämischen Krämpfe Mschr Kinderhk 102 (1954) 49 — Deimel B und Brandenburg W Zur Pathologie des perniciösen Insulinismus Dtsch Arch klin Med 19[illegible] (195[illegible]) 2[illegible] — Ferslof F [illegible] n und ihr Bestimmungs und Schädigungsstufe [illegible] Der hypoglykämische Tod Münch [illegible] des Insulinismus Dtsch m d W [illegible] resistent Insulinschock Med Ms [illegible] J W The Effect of l Glutamic [illegible] Am J 44 (1949 2[illegible] — Meythaler F und Fischer R Der hypoglykämische Symptomenkomplex im Säuglings und Kindesalter Dtsch m d Wschr 76 (1951) 69 — Meythaler F und Kuhnlein L Zur Klinik der Inselzelladenome Dtsch m d J 4 (1951) 43 436 — de Feyster F A und Gilchrist R K Surgical Aspects of Spontaneous Hypoglycemia Due to Occult Insulinoma J Amer M d Ass 155 (1954) 885 — Skiller F S Lawrence J M Hewlett J S und Crile G Hyperinsulinism Due to Islet Cell Tumours Simulating Sarcoma Diabetes N Y 3 (1954) 133 — Steiner M M und Hawkes G Rare Dwarfism with Chronic Hypoglycemia and Convulsions J Clin Endocr 13 (1953) 283 — Vosschulte K und Becher W H Über die Problematik der chirurgisch n Maßnahmen bei d r Hypoglykämie durch Tumoren oder Hyperplasie des Inselapparates Dtsch med Wschr 78 (1953) 155 — Wilder R M Hypoglycemia Diabetes N Y 1 (1952) 183

folgender Ableitung ergibt. Endogener Stickstoff und Bilanzstickstoff machen zusammen den Harnstickstoff aus, d. h. es gilt die Gleichung:

$$(\text{Harn N}) = (\text{endogener N}) + (\text{Bilanz N})$$

Der Bilanzstickstoff ist nach dem obigen Schema gleich dem resorbierten Stickstoff *vermindert um den retinierten Stickstoff*. Bei negativer Bilanz ist letzterer gleich dem resorbierten Stickstoff multipliziert mit einer Konstanten K. Man kann somit die erste Gleichung umwandeln in

$$(\text{Harn N}) = (\text{endogener N}) + (1 - K)\ (\text{resorbierter N})$$

Diese Gleichung entspricht bei negativer Stickstoffbilanz einer Geraden mit der Neigung $(1 - K)$. Wenn K gleich 1 ist, wird $(1 - K)$ gleich 0, d. h. unter dieser Bedingung wird nur endogener Stickstoff und kein Bilanzstickstoff ausgeschieden. Mit anderen Worten: der gesamte resorbierte Stickstoff wird zurückgehalten. Für diesen Fall beträgt die biologische Wertigkeit 100. Im Versuch an Ratten trifft dies für das Eiweiß des Hühnereies fast zu. Hier beträgt K 0,99 und die biologische Wertigkeit *dieses Eiweißes für die Ratte ist* $100 \cdot 0{,}99 = 99$.

Meistens ist K kleiner als 1. Wird die Hälfte des resorbierten Stickstoffs als Bilanzstickstoff wieder ausgeschieden, dann ist K gleich 0,5 und die biologische Wertigkeit gleich 50.

Für Milcheiweiß ist K gleich 0,857, für Sojabohneneiweiß gleich 0,494, die entsprechenden biologischen Wertigkeiten sind 86 und 49.

Neben dem Hühnerei haben wir noch wertvolle Eiweißgemische in der Milch, der Niere und der Leber, gute in den Muskeln der Schlachttiere und der Fische sowie in *der Erdnuß und der Kartoffel*, *weniger gute in den Getreidekörnern und eßbaren* Wurzeln, geringwertige in den meisten Nüssen und Gemüsen.

Der oben erwähnte Fehler, der durch die geleerten Proteinreserven verursacht wird, ist auch bei diesem Verfahren nicht ganz ausgeschaltet. Deswegen wird von einigen Autoren empfohlen, das endogene Minimum nicht bei einer eiweißfreien Diät zu ermitteln, sondern bei einer, die soviel Eiereiweiß enthält, daß die Bilanz gerade noch negativ bleibt. Dann wird aller resorbierte Stickstoff zurückgehalten, und die Reserven sind gefüllt, das fragliche Eiweiß wird somit unter Bedingungen geprüft, die den normalen naherkommen.

Die biologische Wertigkeit eines Proteins hängt von seinem Gehalt an Aminosäuren ab, insbesondere von dem an den *unentbehrlichen (essentiellen) Aminosäuren*, d. h. jenen, die der *Organismus nicht synthetisieren kann. Die ersten Aminosäuren,*

nigten Substanzen zusammengesetzt war. Die Ratten hörten auf, zu wachsen, ihrem Nahrungseiweiß eine der beiden Aminosäuren fehlte, begannen aber wieder, wenn die Aminosäuren zugelegt wurden. In breit angelegten Versuchen mit sehr sorgfältig gereinigten Präparaten hat W. C. ROSE (18) dargetan, daß von den bekannten *Aminosäuren acht für* die Erhaltung eines *erwachsenen* Organismus notwendig sind und zwei weitere für den im Wachstum befindlichen. Es sind dies Lysin, ... Valin, Methionin, Leucin und Isoleucin. Die ... Organismus für den Bedarf des

Stoffwechsel der Eiweiße und Aminosäuren

Theoretischer Teil

Von

Kurt Felix

der Bilanzversuch ergab 77. In anderen Fällen stimmten die mit den beiden Methoden gewonnenen Resultate weniger gut überein, namentlich bei der Ernährung von Hühnern.

Damit die unentbehrlichen Aminosäuren zur Synthese von Organeiweiß verwandt werden können, müssen sie alle gleichzeitig zur Verfügung stehen (24) (S. 396). Wird die eine oder andere bei der Verdauung zu langsam freigesetzt oder verzögert resorbiert, dann ist die Forderung der Gleichzeitigkeit nicht erfüllt, und es kommt zu einer geringeren Wertigkeit (23, 25). Die Spaltbarkeit durch die Verdauungsfermente wird durch die Zubereitung beeinflußt. Nach Versuchen mit Sojabohnenmehl wird sie durch mäßiges Erwärmen gefördert, durch zu langes aber gehemmt (26, 27). Aus zu lange erhitztem Protein wird namentlich Lysin weniger leicht durch die Fermente freigesetzt (23).

Die Wertigkeit eines Proteins kann durch Zulage der unentbehrlichen Aminosäure, die in zu geringer Konzentration vorhanden ist, verbessert werden. Dasselbe wird auch durch geeignete Mischung von Eiweißkörpern erreicht.

Wenn im Körper eine bestimmte Gruppe von Proteinen ersetzt werden soll, ändert sich die Wertigkeit der Nahrungseiweiße, und man führt am besten solche Eiweiße zu, deren Zusammensetzung der des neu zu bildenden am nächsten kommt. So eignet sich Serumeiweiß sehr gut zum Ersatz von Plasmaeiweiß.

Neben der Fähigkeit, das Stickstoffgleichgewicht aufrechtzuerhalten, kann auch die Förderung des Wachstums als Maß für die Wertigkeit dienen. Dabei wird geprüft, welche Gewichtszunahme 1 g Eiweißstickstoff bei einem jungen Tier bewirkt. Mit dieser Methode wird nicht nur die Fähigkeit eines Eiweißes, das Gewicht zu erhalten, sondern auch die, das Wachstum zu fördern, festgestellt. Auch hierbei ist das Eiereiweiß dem Weizen- und Sojabohneneiweiß überlegen (15).

Stickstoffgleichgewicht durch Aminosäurengemische

Da aus den Bilanzversuchen hervorging, daß es für die Erhaltung des Gleichgewichtes und des Wachstums auf die Aminosäuren ankommt, die in dem Eiweiß enthalten sind, und weniger darauf, wie sie in der Nahrung miteinander verknüpft sind, lag es nahe, Gemische von Aminosäuren zur Ernährung zu verwenden. Zum ersten Male ist das wohl durch E. ABDERHALDEN geschehen. Er hat einen Hund mehrere Monate lang mit einer Mischung reiner Aminosäuren, wie sie ungefähr im Rindermuskel vorkommt, im Stickstoffgleichgewicht erhalten (29). Seither sind solche Versuche mehrfach wiederholt, am konsequentesten von W. C. ROSE, ausgeführt worden. Ihr Ergebnis war die Liste der unentbehrlichen Aminosäuren.

Ernährung durch Aminosäurengemische kommt nur für bestimmte Zwecke in Betracht. Unterernährte, sehr geschwächte und frisch operierte Patienten können dadurch rasch wieder zu Kräften gebracht werden, ohne daß ihr Verdauungsapparat sehr belastet wird. Es ist sogar möglich, mit solchen Gemischen den ganzen Eiweißbedarf durch intravenöse Infusion zu decken. Allerdings soll dabei der Organismus mehr Energie aufwenden müssen, um das Stickstoffgleichgewicht zu halten, als wenn das übliche Eiweiß zugeführt wird (22, 30).

Da bei intravenöser Aminosäurenzufuhr Schüttelfröste oder ähnliche Reaktionen eintreten können, zieht man es häufig vor, die Aminosäurengemische oral zu geben, was noch den Vorteil hat, daß sie auf diesem Wege besser ausgenutzt werden. Bei intra-

Der Eiweißstoffwechsel ist eigentlich der Stoffwechsel der Aminosäuren, denn bei der Verdauung werden die Proteine meist bis zu den Aminosäuren gespalten, und es sind — vielleicht abgesehen von einigen Polypeptiden — freie Aminosäuren, die bei der Resorption dem Stoffverkehr übergeben werden. Die resorbierten Verdauungsprodukte werden auf die einzelnen Organe verteilt. Dort treten sie entweder in den Stoffwechsel ein, in dem sie schneller oder langsamer zu Ausscheidungsprodukten abgebaut werden, oder sie werden in Organeiweiß umgewandelt und erst später vom Stoffwechsel erfaßt. Stets findet man in den Organen eine kleine Menge freier Aminosäuren, die teils aus der Nahrung, teils aus abgebautem Organeiweiß stammen.

Dieser ständige Strom von stickstoffhaltigem Material, der durch den tierischen und den menschlichen Organismus fließt, wird durch die Proteine der pflanzlichen und tierischen Nahrungsmittel unterhalten. Der Eiweißstoffwechsel ist bei vielen Krankheiten verändert, meist nur quantitativ, manchmal aber auch qualitativ. Die quantitativen Veränderungen ergeben sich aus der Bilanz des Eiweißstoffwechsels.

Zur Messung dieser Bilanz halten wir uns meist an den Stickstoff, wobei wir uns dessen bewußt sind, daß die Bilanz des Stickstoffs noch nichts über die des Kohlenstoffs und des Schwefels aussagt. Die Wege dieser drei regelmäßig in allen natürlichen Eiweißgemischen vorkommenden Elemente trennen sich teilweise im Stoffwechsel, und auch die Phosphorsäure, die in einigen Proteinen enthalten ist, hat ihr eigenes Schicksal. Das war schon den alten Physiologen bekannt und ist in den letzten Jahrzehnten durch Versuche mit Isotopen bestätigt worden.

Stickstoffbilanz

Die Bilanz wird in der Weise gezogen, daß wir den mit der Nahrung in Form von Eiweiß aufgenommenen Stickstoff dem gegenüberstellen, der in Harn und Kot ausgeschieden wird. (Was mit den Haaren, dem Schweiß, den Hautschuppen, dem Speichel und ähnlichen Produkten an Stickstoff verloren geht, kann außer unter bestimmten Umständen (S. 377), vernachlässigt werden.) Die Stickstoffbilanz kann ausgeglichen, positiv oder negativ sein. Im ersten Fall wird ebenso viel Stickstoff ausgeschieden wie aufgenommen wird, im zweiten weniger und im letzten mehr.

Stickstoffgleichgewicht

Bei normaler und zweckmäßiger Ernährung wird ebensoviel Stickstoff ausgeschieden wie aufgenommen wird. Dieses Stickstoffgleichgewicht kann bei Tier und Mensch mit sehr kleinen, aber auch sehr großen Mengen Eiweiß eingestellt werden.

Durchschnittlich scheidet ein Mensch im Tag etwa 1,3 g Stickstoff mit dem Kot und 13 g mit dem Harn aus. Der Kotstickstoff stammt aus nicht verdauten und nicht resorbierten Resten der Nahrung, aus der Darmflora und aus den in den Verdauungskanal entleerten Secreten.

tionen bis pH 6 verdauen was insofern günstig ist als der Duodenalinhalt häufig schwach sauer reagiert

Die zweite Proteinase des Pancreassaftes das *Chymotrypsin* hat ihr pH Optimum ebenfalls bei 8 und hydrolysiert vorzugsweise Bindungen deren Carbonylgruppe einem Tyrosinrest angehört Das Tyrosin kann auch durch Phenylalanin Tryptophan und Methionin ersetzt sein (41)

Auch Chymotrypsin spaltet Ester, jedoch nur die der aromatischen Aminosäuren insbesondere des Tyrosins z B Benzoyl L tyrosin äthylester (42)

Das Ferment wird durch Fluordiisopropylphosphat das wahrscheinlich mit einem seiner *Serinreste reagiert (43) gehemmt*

Chymotrypsin ist kein einheitliches Ferment obwohl seine Vorstufe das Chymo trypsinogen das homogenste Protein ist das wir kennen Man hat drei Komponenten voneinander getrennt die Molekulargewichte von 43000 30000 und 27000 haben (44)

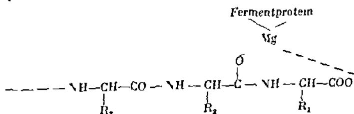
Jede der Proteinasen für sich allein spaltet die Proteine nicht sehr tiefgreifend Wenn alle drei nacheinander einwirken entsteht eine Reihe größerer oder kleinerer Polypeptide die dann von den beiden *Polypeptidasen* weiter abgebaut werden Amino säuren werden — wenn überhaupt — nur vereinzelt frei Im Pepsinhydrolysat des Thymushistons wurde freies Lysin gefunden (45) Von Bedeutung ist noch daß die beiden Proteinasen des Pancreas genuine Eiweißkörper angreifen die von Pepsin nicht vorgespalten worden sind Deswegen ist bei Menschen deren Magenschleimhaut kein Pepsin mehr secerniert oder deren Magen entfernt werden mußte die Eiweißverdau ung nicht wesentlich eingeschränkt

Die *Carboxypolypeptidase* des Pancreassaftes Molekulargewicht 34300 spaltet vom Carboxylende der Polypeptide her eine Aminosäure nach der anderen ab Die Art der Aminosäure die am Carboxylende steht hat einen gewissen Einfluß auf die Geschwindigkeit mit der die Bindung gespalten wird Am raschesten wird Phenyl alanin freigesetzt Ihm folgen Tyrosin Tryptophan Leucin Methionin Isoleucin Alanin Glycin (46) Carboxypolypeptidase spaltet auch von Protaminen und anderen Proteinen Aminosäuren vom Carboxylende der Peptidketten her ab (47)

Vom Aminoende her werden die Aminosäuren durch die *Aminopolypeptidasen des Darmsaftes abgespalten Eines dieser Fermente (Leucinaminopolypeptidase)* spaltet besonders Peptide in denen die freie Aminogruppe dem Leucin angehört Daneben gibt es andere die noch nicht näher untersucht sind (48) Einige von ihnen hydrolysieren nur Tripeptide andere nur Dipeptide

Die Carboxypolypeptidase braucht für ihre Wirkung eine freie Carboxylgruppe und die Aminopolypeptidase eine freie Aminogruppe neben der zu spaltenden Bindung

Dipeptide des Prolins in denen die Iminogruppe gebunden ist werden von einer besonderen Dipeptidase der *Prolidase* zerlegt *Daneben gibt es wahrscheinlich noch* andere *Dipeptidasen*



des Vorratseiweißes dar (1) Dieses Vorratseiweiß hat vielleicht Bedeutung für die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Infektionen und andere Schädigungen, da man glaubt, daß der Körper bei eiweißreicher Kost leichter Antikörper bilden kann als bei eiweißarmer Ernährung und im Hunger

Positiv ist die *Stickstoffbilanz* normalerweise bei Kindern während des Wachstums, bei Patienten in der Rekonvaleszenz nach zehrenden Krankheiten und bei Frauen während der Gravidität

Eine *negative Stickstoffbilanz* kommt nur unter besonderen Bedingungen vor wie z B Hunger, Unterernährung fieberhaften Krankheiten, nach Verbrennungen, Verwundungen und Operationen in der Bauchhöhle

Die obere Grenze der Eiweißzufuhr, mit der ein Gleichgewicht noch bestehen kann, ist nicht scharf, sondern hängt von der Fassungs und Verdauungskraft des Magendarmkanals ab

Die untere Grenze ist dagegen durch die endogenen Stoffwechselzustande und durch die besonderen Eigenschaften des Nahrungseiweißes bedingt

Solange das Leben anhält, wird immer Eiweiß umgesetzt, es muß deshalb von außen zugeführt werden, um das Gleichgewicht aufrechtzuerhalten Den *niedersten Eiweißumsatz* erreicht man dadurch, daß man Eiweiß in der Nahrung für einige Tage ganz wegläßt, den Bedarf an Energie reichlich mit Kohlenhydraten und Fetten deckt und außerdem für eine genügende Zufuhr von Vitaminen und Salzen sorgt Unter solchen Bedingungen sinkt die tägliche Stickstoffausscheidung auf 1,7—3 g, was einem Eiweißumsatz von 9 4—19 g entspricht (2), ein erwachsener Mensch setzt in 24 Stunden 0,156—0,35 g Eiweiß pro kg Körpergewicht um (3) CATHCART konnte die Stickstoffausscheidung auf 2 84 g pro Tag senken (2), den niedersten Wert haben BOOTHBY und SANDIFORD erhalten 1,74 g/Tag, was 0,024 g Stickstoff pro kg Körpergewicht entsprach (3) Dieser niederste Eiweißumsatz entspricht dem, was M RUBNER als *Abnutzungsquote* bezeichnet Darin sind eingeschlossen die Eiweißverluste mit den Darmsecreten, den abgestoßenen Epithelzellen von Haut, Niere, Blase und Darm, ferner die Endprodukte der Stoffwechselprozesse, die nur von Eiweiß bestritten werden können Dazu gehören weiter die Synthese von Proteohormonen (Insulin, Hypophysenhormone, Epithelkörperchenhormon) und proteogenen Hormonen (Adrenalin, Thyroxin) sowie ihre Umwandlung in inaktive und ausscheidungsfähige Produkte Alle anderen stofflichen Bedürfnisse werden unter diesen Bedingungen des *endogenen Eiweißminimums* von den übrigen Bestandteilen der Nahrung gedeckt

Das endogene Eiweißminimum ist ein Maß für das Eiweiß, das unter den geschilderten Bedingungen zu den Ausscheidungsprodukten abgebaut wird Daneben gibt es noch einen inneren Kreislauf, in dem Aminosäuren und Peptide, die an einer Stelle einer Zelle, eines Organes oder eines Gesamtorganismus frei werden, an anderer wieder eingebaut werden Welchen Umfang diese Vorgänge besitzen, läßt sich noch nicht präzis angeben Einen gewissen Aufschluß erhält man aus Versuchen mit Aminosäuren, die durch Isotope markiert sind Nach den Angaben verschiedener Autoren berechnet K LANG, daß ein erwachsener Mensch täglich 98 g Eiweiß neu bildet (4), teils aus Aminosäuren der Nahrung, teils aus solchen, die im intermediären Stoffwechsel frei werden Das entspricht einem täglichen Stickstoffumsatz von 15,7 g Das endogene Minimum ist nur ein Bruchteil davon Wir wissen allerdings nicht, ob unter den Bedingungen des Minimums noch ebenso viel Eiweiß neugebildet wird

Tabelle 63 *Aminosäurengehalt im normalen Plasma erwachsener Männer* (nach HARRIS)

Aminosäuren	mg %
Asparaginsäure	0,03
Asparagin	0,58
Glutaminsäure	0,70
Glutamin	8,30
Glycin	1,54
Alanin	3,41
Aminobuttersäure	0 30
Valin	2,88
Leucin	1,69
Isoleucin	0 89
Serin	1,12
Threonin	1,39
Cystein und Cystin	1,18
Methionin	0,38
Taurin	0,55
Prolin	2 36
Phenylalanin	0 84
Tyrosin	1,03
Tryptophan	1,11
Histidin	1,15
1 Methylhistidin	1,11
3 Methylhistidin	0,08
Ornithin	0 72
Lysin	2,72
Arginin	1 51
Citrullin	0 50
β Aminoisobuttersäure und β Alanin	0,20

Aus dem Blut nehmen die Organe die Aminosäuren, die sie brauchen, ziemlich rasch auf In hungernden Tieren enthalten die peripheren Gewebe einschließlich Leber und Muskı [illegible] im Blut [illegible] den Gewe[illegible] auf 60 mg%, in der Niere auf 80 mg% [illegible] Stunden auf dieser Höhe In der [illegible] rasch auf den Ausgangswert ab, w[illegible] stickstoff erscheint (57) Der Harnstoff wird vorwiegend — bei den Säugetieren ausschließlich — in der Leber gebildet Hunde, denen sie entfernt worden ist, bilden keinen Harnstoff mehr, und in ihrem Blut häufen sich die Aminosäuren an (58)

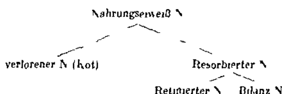
Beim Menschen enthalten unter normalen Umständen die Leber 37,1 mg% die Niere 44 mg%, die Muskeln 19,2 mg% und das Gehirn 43,1 mg% Aminostickstoff

Der Aminosäurengehalt des Blutes wird nicht nur durch die Eiweißzufuhr in der Nahrung, sondern auch von Hormonen beeinflußt Insulin und Adrenalin senken ihn, Wachstumshormon und Nebennierenrindenhormone erhöhen ihn (57)

Konzentration und Art der freien Aminosäuren in Blut und Gewebe hängen ferner allem Anschein nach von der Leber ab Wenn diese bei Hunden, die 20 Stunden vorher gehungert haben, entfernt und genügend Glucose zugeführt wird, um einen hypoglykämischen Zustand zu verhindern, steigen die freien Aminosäuren des Plasmas von 3,5 mg% auf 8 5 mg% an, die Glutaminsäure, die an sich schon in höherer Konzentration vorhanden ist, am meisten, und zwar von 0,88 mg% auf 2,9 mg% (59)

das endogene Stickstoffminimum ein und ermittelte die Menge Stickstoff die in dieser Zeit täglich im Harn und im Kot ausgeschieden wurde Der Harnstickstoff stellt das endogene Minimum dar und der mit dem Kot ausgeschiedene entspricht den stickstoffhaltigen Bestandteilen des Magen , Pancreas und Darmsaftes einschließlich derer der Galle, die nicht resorbiert worden sind Dazu gehören noch von der Darm schleimhaut abgestoßene Zellen und die täglich ausgeschiedenen Bacterien (Die Zellen der Darmschleimhaut haben nur eine begrenzte Lebensdauer und werden fortlaufend durch neue ersetzt Eine Zelle der Duodenalschleimhaut lebt durchschnittlich 1,57 und eine der Schleimhaut des Ileums nur 1,35 Tage (13a)) In der darauffolgenden Woche wurde eine Kost verabreicht die 8—10% Eiweiß enthielt, und wieder täglich die Stickstoffausscheidung in Harn und Kot bestimmt Sie hatte zugenommen der Harnstickstoff um den Anteil des Nahrungsstickstoffs der nicht retiniert worden war Diese Differenz zwischen dem Harnstickstoff der Eiweißperiode und dem endogenen Minimum wird als Bilanzstickstoff bezeichnet Der Kotstickstoff besteht in der Eiweißperiode aus dem Bacterien und Secretstickstoff und dem Anteil des Nahrungsstickstoffs der nicht resorbiert worden ist den man zweckmäßig als „verlorenen Stickstoff" bezeichnet Dabei wird allerdings vorausgesetzt daß in der Eiweißperiode genau so viel Stickstoff secerniert wird wie in der eiweißfreien Periode was nach neueren Versuchen von MITCHELL und BEST (14) an Ratten zutrifft

Zieht man den verlorenen Stickstoff von dem des Nahrungseiweißes ab so erhält man den resorbierten Stickstoff Die Differenz zwischen dem resorbierten Stickstoff und dem Bilanzstickstoff gibt den retinierten Stickstoff Das folgende Schema verdeutlicht die verschiedenen Fraktionen des Stickstoffs



Die biologische Wertigkeit (BW) ergibt sich dann aus der folgenden Formel

$$BW = \frac{\text{Retinierter N}}{\text{Resorbierter N}} \cdot 100$$

Dieser Art der Bestimmung der biologischen Wertigkeit haften gewisse Unzulänglichkeiten an abgesehen von der oben erwähnten Unsicherheit bezüglich des Bacterien und Secretstickstoffs In der Eiweißperiode ändert sich die Menge des retinierten Stickstoffes im Laufe der Woche Zuerst ist sie größer und wird dann nach und nach geringer, mit anderen Worten zuerst ist die biologische Wertigkeit hoch dann wird sie immer niedriger Das liegt daran daß in der vorausgegangenen Woche die Eiweißreserven geleert worden sind und nun wieder aufgefüllt werden In dem Maße wie das geschieht, wird weniger Stickstoff retiniert

Schließlich ändert sich die Wertigkeit mit dem Anteil den das Eiweiß in der Nahrung ausmacht Je höher er ist, desto niedriger ist die Wertigkeit

Diese Fehler werden vermieden, wenn man weniger Eiweiß zuführt, so wenig, daß die Stickstoffbilanz negativ bleibt (15, 16, 17) Das ist bei 3—4% Eiweiß in der Nahrung der Fall Unter diesen Bedingungen besteht eine direkte Proportionalität zwischen dem resorbierten Eiweißstickstoff und dem Harnstickstoff, wie sich aus

oxydiert, andererseits aus Ketosauren neu gebildet werden, kann die Ahnlichkeit nicht so groß sein

In der Leber scheint die Zusammensetzung des Vorrats an freien Aminosauren weit gehend von der Nahrung abzuhängen, wie aus den Arbeiten von O Wiss an Ratten hervorgeht (64) (Tab 64) Ihre Gesamtkonzentration andert sich zwar wenig, mehr ihr gegenseitiges Verhältnis Beim Menschen wird dies im Prinzip ahnlich sein

Tabelle 64 *Aminosaurengehalt der Leber der Ratte* in mg% des Frischgewichtes (nach Wiss (64))

	Hunger	Kohlen hydratrei ches Futter	Eiweiß reiches Futter	Fettreiches Futter
Valin	12,3	5,1	10,7	6,1
Leucin	7 58	5,46	9,08	5,7
Isoleucin	5,6	3,38	7,72	4,27
Methionin	*2,99*	*0,92*	2,35	1,94
Phenylalanin	4,4	2,68	3,76	3,34
Histidin	6,6	8,5	7,8	7,1
Arginin	1,1	0,19	0,89	0 52
Lysin	14,1	8,3	11,6	10,1
Tryptophan	*0 15*	*0,03*	*0,21*	*0,12*
Threonin	11,6	5,1	8,9	6 7
Glycin	25,1	28,5	20,0	28,6
Alanin	49,4	109,0	65,5	57,7
Cystin	1,6	0 86	1 6	0,76
Serin	*19,6*	*17 6*	*11,6*	*25 8*
Asparaginsaure	21,8	29 9	16,1	25,4
Glutaminsaure	130,5	121,0	139,0	123,3
Tyrosin	4,25	2,36	2,84	2 87
Prolin	6 06	4 0	6,65	4,88
Oxyprolin	*1,7*	*0,47*	*1,4*	*0 58*
	326,43	353,35	327,7	315,78

Über den Gehalt der menschlichen Organe an freien Aminosauren liegen noch wenig Untersuchungen vor Dagegen sind Korperflussigkeiten und Organe mancher hoheren und niederen Tiere auf freie Aminosäuren untersucht worden Die Ergebnisse eroffnen interessante Einblicke in die Wechselwirkung zwischen Tier und Umwelt auf dem Gebiet des Eiweißstoffwechsels Um einen Anhalt uber die Großenordnung zu gewinnen, seien die Analysen des Plasmas und der Muskeln von Ratte, Kaninchen, Katze und Hahn in der Zusammenstellung von FLORKIN (65) hier wiedergegeben (Tab 65) Eine weitere Tabelle (Tab 66) fuhrt die freien Aminosäuren in Leber und Gehirn von jungen Ratten auf

Die Konzentration der freien Aminosauren in den Organen hängt ähnlich wie die im Blut von der Gegenwart der Leber ab Ein Chromatogramm der freien Aminosauren in Gehirn und Kleinhirn eines normalen Hundes zeigt kleine Flecken von Leucin, Valin, Arginin, Lysin, Alanin, Threonin, Glycin und Serin, großere Flecken von ... von Glutamin ... mt der Fleck von ... in auf Ahnliches ... r von Glutamin

Mit diesen acht Aminosäuren konnte ROSE erwachsene Männer im Stickstoffgleichgewicht halten, vorausgesetzt, daß noch anderer Stickstoff in Form von Ammoniumsalzen oder Glycin und Kohlenhydrate sowie Carbonsäuren zugeführt wurden, damit die entbehrlichen Aminosäuren synthetisiert werden konnten. Wurde eine der essentiellen Aminosäuren weggelassen, so wurde die Stickstoffbilanz sofort negativ. Sie glich sich aber aus, wenn wieder die gesamte Mischung verabreicht wurde (19, 20, 21).

Wie viel ein erwachsener Mensch von jeder dieser Aminosäuren mindestens und wieviel er zweckmäßig jeden Tag aufnehmen sollte, ist aus der folgenden Tabelle 62 zu ersehen (22).

Tabelle 62. *Aminosäurenbedarf eines Erwachsenen*

	Minimaler Bedarf g/Tag	Zweckmäßige Zufuhr g/Tag
L-Tryptophan	0,25	0,5
L-Phenylalanin	1,10	2,2
L-Lysin	0,80	1,6
L-Threonin	0,50	1,0
L-Valin	0,80	1,6
L-Methionin	1,10	2,2
L-Leucin	1,10	2,2
L-Isoleucin	0,[illegible]0	1,4

Aus der Tatsache, daß zehn Aminosäuren unentbehrlich sind, darf nicht gefolgert werden, daß die übrigen wertlos sind. Nur im Experiment können sie entbehrt werden, nicht in der normalen Ernährung. Wir treffen sie in allen Organeiweißen als Bausteine an, außerdem sind sie wichtige Betriebsstoffe. Alanin, Asparaginsäure und Glutaminsäure können den Citronensäurecyclus unterhalten und sind für die Transaminierung wichtig. Viele Aminosäuren können auch in Glucose umgewandelt werden (glucoplastische Aminosäuren). Auf einer Mischung der unentbehrlichen Aminosäuren allein kann man keine Gewebe züchten. Lassen wir die entbehrlichen in der Ernährung weg, so muten wir dem Organismus eine überflüssige Mehrarbeit zu.

Wenn nur der Gehalt an Aminosäuren, vor allem den unentbehrlichen, die biologische Wertigkeit bestimmt, dann muß man sie aus der Zusammensetzung eines Proteins wenigstens annähernd ermitteln können. Man braucht dazu ein Bezugseiweiß mit einer optimalen Aminosäurenmischung. Dazu kann das Eiereiweiß dienen, da seine Wertigkeit annähernd 100 ist. Man vergleicht die Zusammensetzung des zu untersuchenden Eiweißes mit der des Eiereiweißes und ermittelt die limitierende unentbehrliche Aminosäure, d. h. diejenige, deren Gehalt am weitesten von dem des Eiereiweißes abweicht. Bei den meisten Proteinen (Casein, Rindermuskel, Niere, Erbsen usw.) ist es Methionin, bei mehreren (Sonnenblumen, Woll- und Flachssamen, Eieralbumin u. a.) Lysin, bei einzelnen (Hämoglobin, Serumeiweiß, Lebereiweiß) Isoleucin, bei der Gelatine Tryptophan.

Das Defizit an der unentbehrlichen Aminosäure in Prozenten ausgedrückt und von 100 abgezogen, entspricht ungefähr der biologischen Wertigkeit (23, 23a). Beim Sojabohneneiweiß besteht ein Defizit von 51% an Methionin, woraus sich eine biologische Wertigkeit von 49 ergibt, was auch im Bilanzversuch gefunden wurde. Lebereiweiß enthält 30% zu wenig Isoleucin, so daß sich eine Wertigkeit von 70 ergibt.

Tabelle 66. *Freie Aminosäuren in Leber und Gehirn von 40 g schweren männlichen Ratten, die vom Muttertier entwöhnt sind* (nach DENTON, WILLIAMS und ELVEHJEM (66))

	Leber γ/g feuchtes Gewebe	Gehirn γ/g feuchtes Gewebe
Arginin	27,5	47,7
Histidin	23,6	13,2
Isoleucin	48,1	6,1
Leucin	60,9	11,9
Lysin	96,8	
Methionin	50,0	10,9
Phenylalanin	30,6	8,9
Tryptophan	14,1	4,8
Valin	50,6	13,9

Neben den freien Aminosäuren kommen in den Geweben niedere Peptide vor. Schon seit langem bekannt sind das Carnosin der Säugermuskeln, das Anserin der Vogelmuskeln und das Glutathion. Daneben *sind in neuerer Zeit eine ganze Reihe anderer* Peptide durch Elektrophorese und sonstige *moderne Methoden nachgewiesen worden.*

In den Gewebszellen stehen den freien Aminosäuren verschiedene Wege im Stoffwechsel offen. Sie können in vorhandenes Organeiweiß einschließlich der Proteohormone eingebaut oder zu neuem Organeiweiß synthetisiert werden. Einige können, wenn die Bedürfnisse des Stoffwechsels es verlangen, in Zucker umgewandelt und ein Teil ihres *Energiegehaltes kann als Glykogen einige Zeit gespeichert werden.* Schließlich können die Aminosäuren so abgebaut werden, daß die Produkte vom energieliefernden Stoffwechsel (oxydativer Endabbau) direkt verwertet werden. Verschiedene Aminosäuren werden in Hormone oder andere für den Betrieb notwendige Stoffe umgewandelt.

Synthese und Stoffwechsel der Organeiweiße

Einbau und Austausch der Aminosäuren

Die Analyse des Gesamtstoffwechsels lehrt, daß beim Wachstum Eiweiß angesetzt und beim Hunger abgebaut wird. In erwachsenen Tieren und Menschen bleibt, wenn sie sich im Ernährungsgleichgewicht befinden, der Eiweißgehalt konstant; in diesem Zustand wird so viel Stickstoff ausgeschieden, wie mit der Nahrung aufgenommen wird.

Aus Versuchen mit Aminosäuren, die durch schweren Stickstoff (^{15}N) markiert waren (68), gingen zwei wichtige Tatsachen hervor. Von dem zugeführten isotopen Aminosäurestickstoff wurde nur ein Teil wieder ausgeschieden, ein Drittel oder nicht ganz die Hälfte. Da das Stickstoffgleichgewicht bestehen blieb und das Gewicht der Tiere nicht anstieg, mußte ein Teil des zugeführten schweren Stickstoffs bei der Ausscheidung durch gewöhnlichen Stickstoff aus dem Körpereiweiß ersetzt worden sein.

Zwei Drittel bzw. mehr als die Hälfte des zugeführten schweren Aminosäurestickstoffs wurden demnach in das Körpereiweiß eingebaut. Nur ein ganz kleiner Teil davon fand sich in der Fraktion der nicht eiweißgebundenen Aminosäuren, aber nicht nur in *den* Aminosäuren, mit denen er zugeführt worden war, sondern auch in anderen

venöser Zufuhr gehen mehr Aminosäuren im Harn verloren als bei peroraler. Auch scheint die Verwertung der freien Aminosäuren nicht so zweckmäßig zu sein, denn um den Bedarf an Phenylalanin zu decken, muß parenteral bedeutend mehr zugeführt werden als per os (31). Wahrscheinlich müssen die Aminosäuren erst in die Leber gelangen, um *in die richtigen Bahnen gelenkt zu werden*. Homologes Plasmaeiweiß wird dagegen von Menschen (32) und Hunden (33) im Stickstoffgleichgewicht besser verwertet, wenn es intravenös gegeben wird. Bei peroraler Zufuhr erscheint sein Stickstoff bereits nach etwa einem Tage im Harn, bei intravenöser Zufuhr im Laufe der folgenden Tage zu einem Drittel, während der Rest auch nach drei Wochen noch nicht vollständig ausgeschieden ist.

Negative Stickstoffbilanz

Abgesehen von den Fällen, in denen wegen äußerer Einschränkungen oder bewußt gewollter experimenteller Bedingungen weniger Stickstoff aufgenommen als ausge-

delt, sollen sie hier nur kurz erwähnt werden. Negativ kann die Bilanz bei fieberhaften Erkrankungen, Verbrennungen, Verwundungen, Operationen in der Bauchhöhle, bei schweren Hyperthyreosen und Carcinomatosen werden. Wenn Eiweiß nur mangelhaft *synthetisiert wird, wie bei dekompensierter Lebercirrhose und -atrophie*, wird die Bilanz ebenfalls negativ, vor allem wenn noch ein Ascites hinzukommt, der abgelassen werden muß (28). Zuerst werden die Eiweißreserven verbraucht und danach das Eiweiß im Blutplasma (vor allem die Albuminfraktion), so daß eine Hypoproteinämie entstehen kann, wenn der Zustand der negativen Bilanz lange genug anhält.

Verdauung der Nahrungsproteine

Abbau im Magendarmkanal

Die Drüsen des Magendarmkanals secernieren eine Reihe von Proteasen, welche die Nahrungseiweiße vollständig in die Aminosäuren zerlegen können. Dies dürfte in der Regel auch mit dem Hauptanteil geschehen.

Die drei *Proteinasen*, das Pepsin des Magensaftes, das Trypsin und das Chymotrypsin des Pancreassaftes spalten Peptidbindungen im Inneren der Ketten und werden deswegen auch *Endopeptidasen* genannt (34, 35).

Pepsin greift fast alle Eiweißkörper an mit Ausnahme der Protamine und der Keratine. Es hat ein Molekulargewicht von ungefähr 34000, wirkt am besten bei pH 1,5—2 und wird über pH 6 denaturiert (34). Es spaltet vorzugsweise Peptidbindungen, an denen Tyrosin oder Phenylalanin mit der Aminogruppe beteiligt sind (36, 37, 38).

Trypsin ist spezifisch auf Peptidbindungen eingestellt, in denen die Carboxylgruppen basischer Aminosäuren gebunden vorkommen (39). Es spaltet auch Ester der basischen Aminosäuren, wie z. B. Benzoyl-L-argininmethylester, aber nicht Benzoyl-L-leucinmethylester (40). Es besitzt ein Molekulargewicht von etwa 36000 und wirkt am besten bei pH 8, kann aber auch noch bei höheren Wasserstoffionenkonzentra-

Verhältnis in der verfutterten Aminosaure zugunsten des Deuteriums verschoben war Das ist nur dadurch möglich daß ein Teil des schweren Stickstoffs durch normalen ersetzt worden ist

Die markierte Aminosaure konnte auf zwei Wegen in das Gewebseiweiß eingebaut werden Entweder wird das ganze Proteinmolekul vollstandig in seine Bausteine zer legt *und wieder neu aufgebaut wobei dann* die markierte Aminosaure an die Stelle der naturlichen tritt die zuvor im Eiweiß enthalten war oder es wird die Peptidkette zu beiden Seiten der zu ersetzenden Aminosaure geoffnet und die neue eingefugt Bis das geschehen ist mußten dann die beiden frei gewordenen Enden der Peptidkette bei einander gehalten werden

Vieles spricht dafur daß der Vorgang auf dem ersten Weg abläuft Im besonderen ist dies fur Antikorper die ja ebenfalls Proteine sind bewiesen worden (72) Den glei chen Schluß zogen auch SIMPSON FARBER und TARVER aus Versuchen mit Äthionin das den Einbau von ^{35}S markiertem Methionin und ^{14}C markiertem Glycin in Organ eiweiß verhindert Wenn man den Einbau von gleich zwei Aminosauren durch eine einzige verhindern kann so spricht das nach ihrer Ansicht dagegen daß nur eine Aminosaure herausgelost und ersetzt wird (73)

Markierte Aminosauren werden nicht nur in die Organeiweiße intakter Tiere ein gebaut sondern auch in die von Schnitten gewisser Gewebe ja sogar in die von Ge webshomogenaten (69 74 75) Dadurch ist es moglich den Mechanismus des Vor gangs naher zu studieren Leberhomogenate bauen L Lysin auf zwei Wegen in zwei Zellfraktionen ein Der partikelfreie Überstand enthalt fur den Einbau ein Ferment system das am besten bei pH 6 2 wirkt und auf die Gegenwart von Calciumionen an *gewiesen ist Ein anderes ebenso wirkendes Fermentsystem ist in der Kern und* Mito chondrienfraktion enthalten Es wirkt am besten bei pH 7 4 auch in Abwesenheit von Calciumionen Der erste Vorgang beweist daß zum mindesten in der erwachsenen Zelle Eiweiß auch unabhangig vom Kern synthetisiert werden kann *(76)* So werden markierte Aminosauren auch von Homogenaten eingebaut aus denen man vorher die Kerne abzentrifugiert hat Die einzelnen Zellfraktionen bauen auch andere Amino sauren wie z B Glycin Leucin und Histidin in verschiedener Weise ein (76) Der Einbau ist an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden

Eine markierte Aminosaure *die in ein Organeiweiß eingebaut ist* verschwindet mehr oder weniger schnell wieder daraus je nachdem wie rasch sie durch die normale Saure ersetzt wird Aus den entsprechenden Kurven die exponential verlaufen kann die *Halblebenszeit eines Proteins* berechnet werden SPRINSON und RITTENBERG haben Ratten und Menschen ^{15}N Glycin verabreicht und die Ausscheidung des schweren Stickstoffs hauptsachlich als Harnstoff quantitativ verfolgt Weiter haben sie eine Gleichung entwickelt mit der sie den Eiweißumsatz und die Große des Stickstoff

[illegible] konnten Sie fanden bei der Ratte fur das gesamte Eiweiß eine

[illegible] s der Leber des Plasmas und der ubrigen inneren

[illegible] 21 Tagen

[illegible] weißes in

[illegible] der Lunge

80 [illegible] eißes wird

des [illegible]

erst in 158 Tagen zur Halfte erneuert (78)

Aus diesen Umsatzzahlen berechneten BORSOOK und DEASY daß im Gesamteiweiß der Ratte 19 und im Eingeweideeiweiß 57 Microaquivalente Gesamtaminosauren pro g Organeiweiß in einer Stunde ausgetauscht werden Fur den Menschen betragen die

Die Poly und Dipeptidasen sind wahrscheinlich Metallproteide Metallionen wie Mn^{++} Mg^{++} Co^{++} und Zn^{++} aktivieren einzelne Peptidasen deren Wirkung darauf beruhen soll daß sie über das Metall mit dem Substrat eine Chelatverbindung eingehen welche die zu spaltende Bindung einschließt Das Metall soll die Elektronen so ab lenken daß die Bindung bei der physiologischen Wasserstoffionenkonzentration ge öffnet wird (49) Für die Carboxypolypeptidase z B wird die vorstehende chelat artige Enzym Substratverbindung vorgeschlagen

Resorption der Eiweißverdauungsprodukte

Wie bereits erwähnt werden vorwiegend freie Aminosäuren von der Darmschleim haut aufgenommen vielleicht auch einige Peptide Soweit Peptide im Pfortaderblut vorkommen müssen sie aber nicht unbedingt Reste der Verdauung sein sondern kön nen auch in der Schleimhaut synthetisiert worden sein (50 51) Bei einzelnen Indivi duen können gelegentlich unzersetzte Eiweißkörper resorbiert werden was aller gische Reaktionen nach sich ziehen kann Im Darm des Säuglings scheinen große Moleküle ohne weiteres aufgenommen zu werden wie z B die Antikörper im Kolos trum

Welche Kräfte die Resorption der Aminosäuren besorgen ist noch nicht endgültig geklärt Ebensowenig weiß man mit Sicherheit ob und in welchem Umfang die Aminosäuren in das Eiweiß der Darmschleimhaut eingebaut werden Aus Isotopen versuchen kann man schließen daß einige Aminosäuren etwas länger in der Darm schleimhaut verweilen und dann wahrscheinlich in das Eiweiß eingebaut werden

Die Produkte der Eiweißverdauung werden vorwiegend im Dünndarm resorbiert (im Magen und Rectum kaum wie neuerdings Versuche an Kaninchen mit ^{35}S markiertem Eiweiß bestätigten (52)) unter normalen Ernährungsbedingungen aus schließlich auf dem Blutweg nur wenn sehr viel Eiweiß gegessen wurde erscheint ein Teil der resorbierten Eiweißverdauungsprodukte auch in der Lymphe Die Lymphe des Ductus thoracicus enthält 2—4% Eiweiß

In Versuchen an Hunden nimmt während der Verdauung der Gehalt an freiem Aminostickstoff im Mesenterialblut um etwa 20% zu (53) Eigentlich hatte man eine größere Zunahme erwartet denn der Zucker steigt im Pfortaderblut viel stärker an von 100 mg% auf etwa 400 mg% Vielleicht wird doch ein Teil der Aminosäuren in der Darmschleimhaut in Eiweiß umgewandelt und als solches an das Blut abgegeben Ein großer Teil der resorbierten Aminosäuren wird in der Leber zurückgehalten ein kleiner gelangt in das periphere Blut wo er teilweise im Plasma teilweise in den roten Blutkörperchen auftritt Das Plasma eines nüchternen Menschen enthält etwa 5 5—8 mg% Aminosäurenstickstoff fünf Stunden nach einer Mahlzeit etwa 7—10 mg% um nach sieben Stunden wieder auf den Nüchternwert abzusinken (54)

Der *Gehalt des Plasmas* an den einzelnen freien Aminosäuren liegt im Mittel bei den in der Tabelle 63 angegebenen Werten (55)

Die Konzentrationen der einzelnen Aminosäuren verschieben sich je nach dem Ver

Valin und D L Alanin erhöhen die Konzentration der Blutaminosäuren beträchtlich Viel Glycin erhöht seine eigene Konzentration und senkt die der anderen Phenylala nin Tyrosin Tryptophan und Arginin haben einen geringeren Einfluß (56)

scheinen noch rascher abgebaut zu werden Da sich während der Versuche der Eiweißgehalt nicht änderte, muß die gleiche Menge neu gebildet worden sein (90, 91)

Im einzelnen ergab sich weiterhin bei Ratten, daß bereits 15 Minuten nach der Gabe von ^{35}S Methionin dieses in der Albuminfraktion auftrat, also ihre Neubildung nachzuweisen war Die der α_2 Globuline war nach einer halben Stunde zu erkennen Die β und γ Globuline wurden langsamer umgesetzt, erreichten aber dann eine hohere Rate Prinzipiell das gleiche wurde gefunden, wenn zuvor 30% des Gesamtblutes durch einen Aderlaß entzogen worden war (92)

Zu einem ähnlichen Resultat kam OEFF, der Ratten und Kaninchen Serumeiweiß fraktionen injizierte, die mit ^{131}J markiert waren Die Albumine und γ-Globuline wurden schneller mit extravasculärem Eiweiß ausgetauscht als die α- und β Globuline (93)

Bei großeren Tieren und beim Menschen verlaufen Synthese und Abbau langsamer Die Halbwertszeit der Serumproteine beträgt beim Kaninchen 10 Tage und beim Menschen etwa 30 Tage (94, 95, 96)

Besonders rasch scheint das Prothrombin neu gebildet zu werden Verhindert man seine Synthese in der Leber durch Dicumarol, dann verschwindet es in der Regel innerhalb 48 Stunden aus dem stromenden Blut (97) Somit durfte es alle zwei Tage neugebildet werden

Aus der Tatsache, daß die Serumproteine in verschiedenen Rhythmen neu gebildet werden, muß man wohl schließen, daß ihren Synthesen verschiedene Mechanismen zu Grunde liegen und daß sie vielleicht an *verschiedenen Stellen der Leberzelle gebildet* werden (98, 99)

Die Versuche von WHIPPLE und seinen Mitarbeitern (98) sprechen dafur, daß die Organe ihr eigenes *Eiweiß aus den Serumproteinen aufbauen, ohne daß diese, bevor* sie in die Zellen eintreten, zu Aminosauren abgebaut werden mussen Hunde, deren Eiweißreserven durch Plasmapherese vollständig erschopft waren, bildeten, wenn

lysiert worden war, bevor es in die Zellen eintrat DE WHOLD und ... gleichen Ansicht (100)

Ähnliches geht auch aus Versuchen mit Antigenen hervor, die mit Radiojodid (101) oder fluoreszierenden Farbstoffen (102) markiert waren Die ^{131}J Antigene waren bei

signierten Antigene traten rasch in den Zellen des Reticuloendothels und ... kanalchen auf Ferner hat FISCHER gezeigt, daß Protamine und Histone unzer setzt von den *Zellen aufgenommen werden und in ihnen nachzuweisen* sind (103)

Merkwurdigerweise ist immer noch nicht einde ... den, ob Insulin und die anderen Proteohormone in ... Zellen oder ... ache wirken (S 242) *Trifft das erste zu, dann* ... t in ... intreten

Was bei der Umwandlur ... eiweiße ii ... iweiß geschieht, wis sen wir noch nicht

Da die Proteine des Bl ... ern ... der Gewebsei ... eine Rolle s ... abelle ... (111) hier w ... Sie enth ... Prote ... isoliert und ... werden

Freie Aminosäuren in den Geweben

Wie bereits erwähnt, enthalten die Gewebe fünf bis zehnmal soviel freie Aminosäuren wie das Plasma, sie müssen also Arbeit leisten, um sie so hoch zu konzentrieren. Die nötige Energie gewinnen sie aus einem Oxydationsprozeß (vielleicht der Brenztraubensäure, Bernsteinsäure oder α-Ketoglutarsäure), da sie in Abwesenheit von Sauerstoff die Aminosäuren nicht mehr anreichern können. Ob die Energie hierbei ebenfalls aus Adenosintriphosphorsäure oder anderen energiereichen Verbindungen bezogen wird, ist noch nicht entschieden (60).

Die Aufnahme der Aminosäuren in die Zellen hängt zunächst von ihrer Konzentration in der extracellulären Flüssigkeit ab. Ist dort die Konzentration einer Aminosäure niedriger als die im Blutplasma übliche, dann erfolgt keine Aufnahme. Für Glycin liegt die Grenze nach Versuchen an Ratten bei 0,456 mg%. Auch die anorganischen Ionen scheinen mitzuwirken. Beseitigung oder komplexe Bindung des Calciums hemmen die Aufnahme der Aminosäuren in die Zellen. Wird das Natrium in der Außenflüssigkeit durch Kalium ersetzt, verlieren die Zellen freie Aminosäuren.

Auch beeinflussen sich die Aminosäuren gegenseitig. Wenn durch Verfütterung von einzelnen Aminosäuren wie z. B. L-Prolin, L-Histidin, Glycin, L-Methionin, D,L-Threonin, D,L-Serin, D,L-Valin und D,L-Alanin die Konzentration einer dieser Aminosäuren im Plasma erhöht wird, dann nehmen auch die Muskel- und Leberzellen mehr von ihr auf. Die intracelluläre Konzentration anderer Aminosäuren kann dabei aber vermindert werden. Wenn umgekehrt die Konzentration einer Aminosäure im Blutplasma herabgesetzt wird, so nehmen die Gewebe nicht nur von dieser, sondern noch von einigen anderen weniger auf. In Leber und Gehirn von methioninarm ernährten Ratten sinkt nicht nur der Gehalt an dieser Aminosäure, sondern auch der an Arginin. Außerdem gehen in der Leber Isoleucin, Leucin und Phenylalanin etwas zurück, Lysin nimmt dagegen zu. Im Gehirn findet man Tryptophan und Valin vermindert, Histidin aber vermehrt (61). Die beiden Organe reagieren also verschieden auf den Methioninmangel, vielleicht ein Zeichen dafür, daß sie die Aminosäuren in verschiedenem Maße brauchen und ihre Abbauwege in verschiedener Weise miteinander verknüpft sind.

Die Aminosäuren konkurrieren also miteinander beim Eintritt in die Zellen (56). Glutaminsäure macht eine Ausnahme und scheint die Resorption anderer Aminosäuren in die Zellen zu fördern.

Schließlich haben auch noch einige Vitamine Einfluß auf diesen Vorgang. Die Muskeln der Meerschweinchen verlieren Glycin und Glutamin, wenn Mangel an Ascorbinsäure eintritt (62). Pyridoxal fördert die Aufnahme von Glycin (63).

fuhr von außen unterbrochen, dann wird aller Wahrscheinlichkeit nach Zelleiweiß, namentlich das labile Vorratseiweiß, abgebaut. Aminosäuren sind gleichsam ein Bindeglied zwischen Nahrungs- und Organeiweiß (S. 375).

Bis zu einem gewissen Grade kann die *Zusammensetzung des Vorrates* an freien Aminosäuren für die einzelnen Gewebe charakteristisch sein, denn aus ihm werden die spezifischen Organeiweiße aufgebaut, bei deren Abbau wieder dieselben Aminosäuren zurückkommen. So konnte man erwarten, daß der Vorrat an freien Aminosäuren ähnlich zusammengesetzt ist wie das zugehörige Organeiweiß. Da aber Aminosäuren auch

Teil keine. Ihre bis jetzt bekannten Aufgaben sind mehr physikalischer Art. Sie erhalten die Suspension der Blutkörperchen und die Kolloidstabilität des Plasmas. Außerdem übernehmen sie den Hauptteil der Transportfunktionen. Sie transportieren vor allem niedermolekulare Verbindungen mit polaren Gruppen wie saure und basische Farbstoffe, anorganische Ionen, Fettsäuren, Chinonderivate, viele Arzneimittel einschließlich der Antibiotica. Ferner halten sie den kolloidosmotischen Druck aufrecht und regeln den Austausch von Wasser zwischen Blut und Geweben.

In welchem Umfang die Plasmaproteine *zur Synthese von Organproteinen herangezogen* werden, läßt sich während der Lactation an der Milchdrüse prüfen. Wenn Kaninchen in dieser Zeit ^{14}C-Glycin und andere markierte Aminosäuren injiziert werden, so zeigen die Milchproteine sechs *Stunden nach der Injektion eine* viel höhere Aktivität als die Plasmaproteine. Das Umgekehrte hätte man zu erwarten, wenn die Milchproteine ausschließlich aus denen des Blutplasmas gebildet würden. In der Hauptsache *dürften sie aus den freien Aminosäuren gebildet werden. Es* ist aber nicht ausgeschlossen, daß auch einige Bruchstücke aus den Plasmaproteinen mit verwandt werden (104).

Mechanismus der Protein- und Peptidsynthese

In den weiter oben zitierten in vitro- und in vivo-Versuchen wurden einzelne Aminosäuren aus der Nährflüssigkeit oder aus dem *Blut* in das *Protein eingebaut und* dafür die identischen aus dem Protein abgegeben. Vielleicht muß man von diesen Vorgängen, die der Erhaltung des stationären Gleichgewichtes dienen, jene anderen unterscheiden, *bei denen neues Eiweiß aufgebaut* wird, wie z. *B.* im *Wachstum oder* im Anschluß an starken Eiweißverlust (Plasmapherese, zehrende Krankheiten).

Fütterungsversuche haben ergeben, daß das Wachstum nur aufrechterhalten werden kann, wenn alle unentbehrlichen Aminosäuren gleichzeitig oder wenigstens innerhalb weniger Stunden zugeführt werden (105—108). Das gleiche gilt auch für die entbehrlichen Aminosäuren: sie müssen entweder selbst zugegen sein oder das Material, aus dem sie synthetisiert werden können. Ähnliches trifft für die Synthese adaptiver Enzyme in der Hefe zu. Wenn Phenylalanin fehlt, kann Maltase nicht mehr gebildet werden (109).

Versuche an Ratten, in deren Futter eine unentbehrliche Aminosäure fehlte, führten zu Ergebnissen, die nicht recht zu dieser Anschauung passen. Bei Tryptophanmangel wurde ^{14}C-Tryptophan langsamer eingebaut als bei den normal ernährten Kontrolltieren. Wenn Phenylalanin fehlte, wurden ^{14}C-Tryptophan und ^{14}C-Glycin nur wenig langsamer eingebaut als bei seinem Vorhandensein (110). Nach den Ergebnissen der oben besprochenen Fütterungsversuche hätte man erwartet, daß beide Aminosäuren überhaupt nicht eingebaut würden, nachdem eine unentbehrliche Aminosäure fehlte.

Die *Schließu* [illegible] Pept[illegible] Proteine kann aus energetischen [illegible] n. Sie ist viel mehr eine ener[illegible] Peptidbindung einer Kette gleich viel Energie. Wird ein Protein wie β-Lactoglobulin durch Pepsin verdaut, wobei fast ausschließlich Peptide entstehen, so werden pro Mol gespaltener Bindung nur 1300 cal frei. Die Vereinigung von zwei Aminosäuren zu einem Dipeptid benötigt dagegen 2500—4000 cal. So ist am Anfang der Synthese eines Proteins aus dem Vorrat freier Aminosäuren in den Geweben beim Aufbau der kleinen Peptide relativ viel Energie aufzuwenden. Später soll mit zunehmender Kettenlänge immer weniger Energie dazu benötigt werden (112).

...aben der Literatur über die nicht e... eißgebundenen Aminosäuren in Muskel und Plasma von Ratte, Kaninchen, Katze und Hahn
(Milligramm in 100 g frischem Gewebe oder in 100 cm³ Plasma. NH = nicht hydrolysiertes Filtrat oder Dialysat, H = hydrolysiertes Dialysat oder Filtrat.)

	Ratte				Kaninchen				Katze				Hahn		
	Plasma		Muskel		Plasma		Muskel		Plasma		Muskel		Plasma	Muskel	
	NH	H	NH	H	NH	H	NH	H	NH	H	NH	H	H	NH	H
Alanin	—	—	—	—	—	8 2	—	16 9	0	[illegible]	2[illegible]	24 3	4 6	11 1	5 2
Arginin	[illegible]	3 6	6 3	4 5	[illegible]	[illegible] 2	[illegible] 5	[illegible] 0	1 4	1 6	2	3 0	2 2	1 3	1 1
Asparaginsäure	—	—	—	—	0 0	1	2 [illegible]	[illegible] 2	0 1	1 4	3 9	9 8	3 4	2 2	3 2
Glutaminsäure	—	—	—	—	3 4	18 3	19 [illegible]	60 9	1 8	12 0	36 2	156 0	16 5	10 7	23 0
Glycin	—	—	—	—	5 2	4 5	[illegible]	41 2	2 3	3 2	6 [illegible]	17 2	4 0	12 3	12 3
Histidin	0 6	1 2	6 2	31 8	2 1	2 0	3 7	61 7	1 4	1 7	3 6	103 0	0 9	1 6	161 2
Isoleucin	1 0	1 8	3 0	3 0	2 1	1 [illegible]	2 7	2 9	0 8	0 8	1 7	1 6	2 8	0 9	1 2
Leucin	1 9	5 5	2 6	4 2	1 9	1 8	3 5	3 6	1 6	1 7	2 3	2 6	4 3	1 6	1 6
Lysin	3 5	5 6	9 2	9 2	4 3	4 2	4 4	5 6	2 8	2 8	5 5	9 6	2 1	1 7	2 5
Methionin	0 9	1 7	2 2	1 8	0 5	0 5	2 2	1 9	0 4	—	0 4	—	1 0	1 1	1 0
Phenylalanin	0 9	2 8	2 1	[illegible] 1	1 1	1 1	2 1	2 2	0 9	1 0	1 0	1 6	2 3	1 3	1 3
Prolin	2 7	7 2	7 1	[illegible] 4	3 1	3 1	6 8	6 7	2 3	2 0	3 2	8 5	3 5	3 4	4 0
Threonin	4 3	8 0	1[illegible] 5	14 0	1 5	1 6	3 8	4 3	1 4	1 6	3 9	[illegible] 6	3 0	2 5	2 8
Tyrosin	1 8	3 1	4 3	3 8	0 9	0 6	2 3	2 2	0	0 5	0 8	1 1	1 7	1 5	1 6
Valin	2 1	[illegible] 1	3 2	3 1	2 8	2 8	4 3	4 3	2 4	2 4	2 3	[illegible]	4 1	1 5	1 3
Summe						54 1		224 6		40 0		345 8	56 4		223 5
Serin									2 1	2 1	5 [illegible]	6 1			
Cystin									<0 2	0 9	0 [illegible]	0 1			
Tryptophan									<0 2	—	<1 05	—			
Ornithin									0 2	0 4	0 4	0 5			

Dann reagiert das Enzymphosphat mit der Glutaminsaure (Glu), indem es den Phosphatrest gegen die Carbonylgruppe der Glutaminsaure austauscht



$$E{-}P + Glu \rightleftharpoons E{-}Glu + P$$

Aus dem Komplex des Enzyms mit der Glutaminsaure wird diese schließlich auf Cystein (Cys) ubertragen



$$E{-}Glu + Cys \rightleftharpoons E + Glu{-}Cys$$

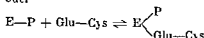
Die gereinigte Glutaminsynthease (siehe weiter unten) kann die Synthese von γ Glutaminylcystein katalysieren

Bei der Synthese der zweiten, eigentlichen Peptidbindung reagiert Enzymphosphat mit dem Dipeptid γ Glutamylcystein Dabei tritt das Dipeptid entweder an die Stelle des Phosphats oder es wird neben dem Phosphat an das Enzym gebunden



$$E{-}P + Glu{-}Cys \rightleftharpoons E{-}Glu{-}Cys + P$$

oder



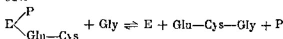
$$E{-}P + Glu{-}Cys \rightleftharpoons E\genfrac{}{}{0pt}{}{P}{Glu{-}Cys}$$

Aus der einen wie der anderen Enzymverbindung wird dann das Dipeptid direkt auf Glycin ubertragen (128, 129)



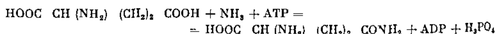
$$E{-}Glu{-}Cys + Gly \rightleftharpoons E + Glu{-}Cys{-}Gly$$

oder



$$E\genfrac{}{}{0pt}{}{P}{Glu{-}Cys} + Gly \rightleftharpoons E + Glu{-}Cys{-}Gly + P$$

Wie oben erwahnt, ist die erste Peptidbindung im Glutathion eigentlich eine Saureamidbindung wie im *Glutamin* Auch fur dessen Synthese ist ATP notwendig (130 131, 132)



$$HOOC\ CH(NH_2)\ (CH_2)_2\ COOH + NH_3 + ATP = \\ = HOOC\ CH(NH_2)\ (CH_2)_2\ CONH_2 + ADP + H_3PO_4$$

Bei dieser Reaktion wurden keine phosphorylierten Zwischenprodukte nachgewiesen, es muß auch hier angenommen werden, daß ATP zuerst mit dem beteiligten Enzym reagiert und Enzymphosphat bildet, das dann den Phosphatrest mit dem Glutaminsaurerest austauscht und auf Ammoniak ubertragt

Im ubrigen kann diese Glutaminsynthease auch als Transferase wirken und den Glutaminsaurerest z B auf Ammoniak, das durch schweren Stickstoff markiert ist $^{15}NH_3$, oder wie oben erwahnt, auf Cystein ubertragen

Man darf wohl annehmen, daß auch der erste Schritt zur Eiweißsynthese — namlich die Bildung eines Dipeptids — in ahnlicher Weise vor sich geht, vorausgesetzt, daß sie bei den freien Aminosäuren der Gewebe beginnt (S 387) In jedem Fall wird ATP beteiligt sein, das dazu dient, die Carboxylgruppe der einen Aminosaure zu aktivieren, wie bei den Modellen nicht direkt, sondern uber einen Umweg Wie lange der Umweg ist hangt davon ab, ob bei dieser Synthese, wie bei der der Hippursaure, Coenzym A benotigt wird, was noch nicht entschieden ist Wird aber das Peptid nach dem Vorbild des Glutathions aufgebaut, dann fuhrt ATP in das beteiligte Enzym Phosphat ein Dieses wird gegen einen Aminosaurerest ausgetauscht

Im stationären Zustand des Stickstoffgleichgewichtes werden erstens Aminosäuren des Körpereiweißes ständig gegen die gleichen aus der Nahrung ausgetauscht, zweitens wandert der Stickstoff aus der markierten Nahrungsaminosäure zu anderen.

Der schwere Stickstoff wurde nicht von allen Organeiweißen in gleichem Verhältnis fixiert, d. h., daß diese ihre Aminosäuren gegen die Nahrungsaminosäuren verschieden stark austauschen. Am aktivsten sind die Proteine der Darmschleimhaut und die der anderen inneren Organe sowie die des Serums. Die Muskelproteine sind weniger aktiv. Da sie aber den größten Teil der Körpermasse ausmachen, sammelt sich in ihnen dennoch am meisten schwerer Stickstoff an. Im einzelnen ordnen sich die Organe bezüglich des Stickstoffeinbaues in folgender absteigender Reihe: Darmschleimhaut, Fibrin, Leber, Niere, Plasmaglobulin, Gesamtplasma, Plasmaalbumin, Pancreas, Lymphknoten und Milz.

^{14}C-markiertes Glycin, Leucin und Lysin, die Mäusen einzeln intravenös verabreicht worden waren, verschwanden innerhalb zehn Minuten aus dem Blut und wurden sehr rasch in die Proteine der Eingeweide eingebaut (nach einer halben Stunde etwa zu 75%) (69). Ziemlich bald wurde auch ^{14}C-Kohlendioxyd mit einem Maximum nach einer Stunde ausgeatmet. Kurz nach dem Auftreten der markierten Aminosäuren in den visceralen Proteinen erschienen sie auch in den Serumproteinen. Nach einer halben Stunde hatte sich ein Gleichgewicht zwischen Eingeweide- und Serumproteinen eingestellt.

In den Muskel- und Skelettproteinen, richtiger in dem ausgeweideten Restkörper, war 10—20 Minuten nach der Injektion ein beträchtlicher Anteil der Radioaktivität nachzuweisen, der im Verlauf einer Stunde fast vollständig wieder verschwunden war.

Die einzelnen Aminosäuren wurden verschieden schnell eingebaut, zwischen 3 bis 4 Microäquivalenten pro Gramm Protein und Stunde.

In anderen Versuchen an Ratten mit Glycin, das in der Carboxylgruppe mit ^{14}C markiert war, wurde ermittelt, wieviel Microäquivalente der Aminosäure nach einer Viertelstunde und nach sechs Stunden pro 1 g Organprotein eingebaut wurden. Das Ergebnis war: Darmschleimhaut 0,99 und 12,2, Knochenmark 0,66 und 7,1, Leber 0,8 und 6,8, Niere 0,49 und 6,4, Plasma 0,16 und 5,9, Milz 0,16 und 4,8, Lunge 0,49 und 4,1, Muskel 0 und 0,5, Gehirn 0 und 0,3 (70).

Der Umstand, daß der schwere Stickstoff nicht nur in den verfütterten Aminosäuren gefunden wurde, weist darauf hin, daß der Aminostickstoff zwischen den einzelnen Aminosäuren ausgetauscht wird. Am meisten beteiligten sich die beiden Aminodicarbonsäuren an diesem Austausch, die Glutaminsäure reagierte noch etwas rascher als die Asparaginsäure. Auch mit einigen unentbehrlichen Aminosäuren kann der Stickstoff ausgetauscht werden. Leucin, Histidin und Tyrosin können ihren Aminostickstoff zur Synthese anderer Aminosäuren abgeben, und ihre Ketosäuren können Aminostickstoff aufnehmen. Lysin kann wohl seinen α-Aminostickstoff an andere Aminosäuren abgeben, aber die ihm entsprechende α-Ketosäure wird nicht in die Aminosäure zurückverwandelt. Die Ketosäure kann Lysin auch im Wachstumsversuch nicht vertreten.

Daß der Aminostickstoff des Leucins ausgetauscht wird, wurde von Schoenheimer noch dadurch bewiesen (71), daß Leucin, das nicht nur an der Aminogruppe durch schweren Stickstoff, sondern noch am Kohlenstoffskelett durch Deuterium markiert war, an Ratten verfüttert wurde. Aus dem Körpereiweiß wurde ein Leucin isoliert, in dem das Verhältnis von Deuterium zu schwerem Stickstoff gegenüber dem

vorhandene Eiweiß als Muster fur das neu zu bildende Eiweiß dient liegt sehr nahe (142)

An sich gibt es eine astronomische Zahl von Moglichkeiten wie die Aminosäuren angeordnet sein konnen Nehmen wir an ein Eiweißkorper enthielte 20 verschiedene Aminosauren und von jeder nur ein Molekul dann wurde die Zahl der moglichen Anordnungen 2 4 10^{18} betragen Tatsachlich enthalten die Eiweißkorper nicht immer alle zwanzig Aminosauren aber von den einzelnen eine stark wechselnde Menge von Molekulen Das erweitert die Variationsmoglichkeit ins Unermeßliche So ist ohne weiteres einzusehen daß jedes Organ sein eigenes Eiweiß haben und daß seine Zusammensetzung von Individuum zu Individuum und von einer Tierart zur anderen wechseln kann Die Überempfindlichkeitsreaktionen erbringen uns den Beweis fur die Mannigfaltigkeit der Eiweiße Jemand der gegen die Globuline des Pferdeserums sensibilisiert ist reagiert nicht *mit denen des Hammelserums Die tatsachlichen Variationen soweit* sich das ubersehen laßt erreichen jedoch niemals die theoretisch moglichen Es muß irgendein ordnendes Prinzip existieren das unter den zahllos moglichen Anordnungen der Aminosauren bestimmte auswahlt und diese bei den Individuen durch Generationen hindurch aufrechterhalt Viele Versuche der letzten zehn Jahre haben dargetan daß die *Nucleinsauren* an der Eiweißsynthese beteiligt sind (143 144) Ihr Umsatz steigt erheblich an wenn mehr Eiweiß synthetisiert wird Vor allem die Ribonucleinsaure wirkt an der täglichen Eiweißsynthese mit Die Desoxyribonucleinsaure wird viel weniger umgesetzt und hat wahrscheinlich nur mit der Neubildung des Chromosomeneiweißes zu tun da sie ausschließlich im Zellkern vorkommt wahrend die Ribonucleinsaure im Cytoplasma und im Kernkorperchen enthalten ist Das Maximum der Eiweißsynthese fallt in der regenerierenden Leber mit dem des Nucleinsaureumsatzes zusammen (145 146) oder folgt ihm nach

Die beiden Prozesse konnen aber manchmal auch auseinandergehen So sollen 140 cm³ Kaninchenreticulocyten unter gunstigen Bedingungen in vier Stunden 300 mg Hamoglobin bilden wahrend gleichzeitig die Konzentration an Ribonucleinsaure abnimmt (147) In Versuchen an Bacterien hemmen gewisse Substanzen den Einbau von markiertem Glycin in das Eiweiß starker als den in die Purinbasen der Nucleinsauren (148)

Über die Art wie die Nucleinsauren wirken konnten bestehen verschiedene Vorstellungen Eine interessante Theorie hat HAUROWITZ (149) aufgestellt Wenn neues Eiweiß nach dem Muster eines vorhandenen aus Aminosauren aufgebaut werden soll dann mussen diese zunächst noch getrennt voneinander in der gleichen Reihe wie im Mustereiweiß angeordnet werden Krafte wie sie in Kristallen wirken konnten zwar jeweils die gleiche Aminosaure anziehen jedoch nur uber kurze Abstande Da aber die Peptidketten in den Proteinen gefaltet sind kann sich die Anziehung der im Inneren gelegenen

leinsauren sei es d

binden und damit

sind Nun konnen die freien Aminosäuren in der richtigen Anordnung adsorbiert und anschließend zur Peptidkette verknupft werden Zum Schluß lost sich das neue Peptid von dem Muster ab und faltet sich (Abb 70)

LIPMANN setzt in den an der Eiweißsynthese beteiligten *Enzymen spezifische Stellen* voraus die spezielle Aminosauren *aktivieren und gleich* miteinander vereinigen Die Reihenfolge ware dann im Enzym vorgebildet Vielleicht ist das Mustereiweiß selbst in das Enzym eingebaut (117)

entsprechenden Mengen für das Gesamteiweiß 4,1 und für das Eingeweideeiweiß 33 Microäquivalente. Da ein Mensch 156 g Protein pro kg Körpergewicht enthält, werden 156 · 4,1 = 640 Microäquivalente pro kg und Stunde ausgetauscht. Zum Auf

gewicht, das ist ungefähr der dreihundertste Teil des Grundumsatzes, der ungefähr 1 Cal pro kg und Stunde beträgt. Selbst wenn zwei Peptidbindungen pro Aminosäurerest gebildet werden, macht der Energiebedarf der Eiweißsynthese nur einen kleinen Bruchteil des Grundumsatzes aus.

Kurz sei noch auf das Verhalten des Hämoglobins und der Plasmaproteine eingegangen.

Das *Hämoglobin* der kernlosen Erythrocyten gehört nicht zu den dynamischen bzw. physiologisch labilen Proteinen. Es wird mit dem roten Blutkörperchen gebildet, bleibt bestehen, so lange dieses lebt und geht schließlich mit ihm zugrunde. Ein Erythrocyt lebt etwa 109—130 Tage, wie verschiedene Autoren mit modernen Methoden festgestellt haben (Agglutinationsteste der Zellfaktoren M und N (79) oder des Rh-Faktors (80)). Dieselbe Lebensdauer ergab sich für das Hämoglobin, und zwar sowohl für die Eiweiß- wie die Farbstoffkomponente. ^{15}N-Leucin wird nur in die Eiweißkomponente eingebaut (81). Nach dem Verlauf seines Einbaus in das Globin beträgt die Lebensdauer des Hämoglobins etwa 120 Tage.

^{15}N-Glycin wird zwar auch in die Eiweißkomponente eingebaut, in erster Linie aber für die Porphyrinsynthese (S. 760) verwandt, wozu es den Stickstoff und einen Teil des Kohlenstoffes liefert (82, 83, 84). (Die Vorstufen des Protoporphyrins werden vorwiegend in der Leber (85) und im Knochenmark gebildet.)

Für das Hämoglobin des normalen Mannes ergab sich eine mittlere Lebensdauer von 109, für das der Frau eine solche von 130 Tagen. Der Mann synthetisiert somit täglich 0,1 g, die Frau 0,097 g Hämoglobin pro kg Körpergewicht. Das entspricht 3,45 bzw. 3,00 · 10^9 Erythrocyten pro kg und Tag. Bei der Polycythämie entstehen täglich etwa 7,5 · 10^9 Zellen pro kg. Die Lebensdauer der Sichelzellen ist auf 40 Tage herabgesetzt und die Neubildung auf 9,06 · 10^9 bzw. 0,28 g Hämoglobin pro kg und Tag gesteigert. Die perniziös-anämischen Erythrocyten leben 72 Tage. Die tägliche Neuproduktion beträgt 1,67 · 10^9 Zellen bzw. 0,0786 g Hämoglobin pro kg und Tag (86, 87).

Das Sichelzellenhämoglobin unterscheidet sich in seinen Eigenschaften und seiner Zusammensetzung vom normalen (88) (S. 791).

Weiter oben wurde erwähnt, daß markierte Aminosäuren sehr bald im Eiweiß der Leber und des Blutplasmas auftreten, im Plasma vermutlich deshalb, weil Plasmaeiweiß größtenteils in der Leber synthetisiert wird. Nach den auf Seite 392 zitierten Versuchen von SPRINSON und RITTENBERG synthetisiert ein Mensch von 70 kg täglich eine 6,2 g Stickstoff entsprechende Menge Leber- und Plasmaeiweiß, das ist etwas weniger als die Hälfte der gesamten Eiweißsynthese, die etwa 15,3 g Stickstoff entspricht.

Nach neueren Versuchen von W. MAURER und Mitarbeitern, die an Ratten ^{35}S-Methionin verfütterten und sein Auftreten und Verschwinden im Eiweiß verfolgten, werden die einzelnen *Eiweißfraktionen des Plasmas* verschieden schnell synthetisiert. Täglich werden etwa 15—20% des gesamten Serumeiweißes durch neues ersetzt. Von den Albuminen wird die Hälfte in fünf Tagen abgebaut. Die Globulinfraktionen

säure und Leucin schneller als der von Alanin und Lysin. Es müssen also einige Teile der Nucleinsäure auf bestimmte *Aminosäuren spezifisch eingestellt sein und verschieden schnell herausgelöst werden.*

Die Hefenucleinsäure, welche als Ganzes die der Bacterien nicht zu ersetzen vermag, muß ebenfalls Teile enthalten, die auf die gleichen Aminosäuren spezifisch eingestellt sind. Wird sie nämlich durch Ribonuclease in *Polynucleotide* zerlegt, so kann sie die Staphylococcennucleinsäure hinsichtlich des Einbaus einzelner Aminosäuren vertreten. In der ursprünglichen Hefenucleinsäure sind die maßgeblichen Strukturen in der für das Hefeeiweiß passenden Weise angeordnet. Nachdem sie durch das Ferment getrennt worden sind, können sie einzeln zur Wirkung gelangen. Eiweiß und Nucleinsäure müssen also aufeinanderpassen.

Aus dem Gemisch der Polynucleotide, in welche die Ribonuclease die Staphylococcenribonucleinsäure zerlegt, konnten GALE und FOLKES durch Elektrophorese und Chromatographie einzelne Fraktionen isolieren, die den Einbau ganz bestimmter Aminosäuren begünstigten. Eine Fraktion z. B., die den Einbau von Asparaginsäure *beherrscht, ist sehr wahrscheinlich ein Adenin-Cytosin-Dinucleotid. Eine andere Fraktion*, die auf Glutaminsäure eingestellt ist, ist möglicherweise ein Trinucleotid mit einem Guanin- und zwei Uracilresten (151, 152, 153).

Bevor man aus diesen Versuchen den allgemeinen Schluß zieht, daß in der Struktur der Nucleinsäure die Reihenfolge der Aminosäuren in dem aufzubauenden Protein vorgebildet ist, muß noch die Bestätigung mit anderen Geweben abgewartet werden.

Wenn sie einmal vorliegt, erhebt sich die neue Frage, wie die entsprechende Anordnung der Strukturen in der Nucleinsäure bedingt wird. Wahrscheinlich wird sie von dem Eiweiß dirigiert.

Schließlich sei noch einmal die Aktivierung der Carboxylgruppen der aufzubauenden Aminosäuren erwähnt, da zu überlegen ist, welche Rolle die Nucleinsäuren dabei

Ohne Energieaufwand könnten sich dann benachbarte Aminosäuren miteinander verbinden. Intermediär würde ein Peptid auftreten, das mit der letzten Aminosäure noch an dem Phosphorsäurerest des zugehörigen Nucleotids hängt.

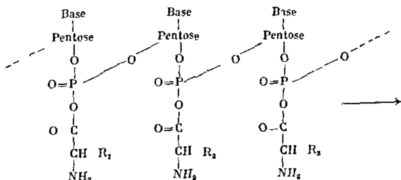


Tabelle 67 *Proteinkomponenten des menschlichen Blutplasmas* und einige ihrer chemischen Eigenschaften und Funktionen

Eiweißkomponente	Anteil an den Plasmaproteinen %	Sedimentationskonstante $S_{20,w}$	Isoelektrischer Punkt pH	Funktion
Saures α_1 Glucoprotein	0,5	3,5	3,0	
Coeruloplasmin	—	—	4,0	Kupfertransport
Cholinesterase	0,005	—	4,5	Cholinesterspaltung
α_1 Bilirubinglobulin	0,05	—	4,7	Bilirubintransport
Serumalbumine	52,0	4,6	4,9	Bindung von Fettsäuren, gallensauren Salzen,
Mercaptalbumin	(34)			Farbstoffen, Arzneimitteln, Quecksilber
α_1 Glucoproteine	1,2	9	4,9	Enthalten Kohlenhydrate
α_1 Mucoproteine	0,5	9	4,9	fällbar durch Barium
Fibrinogen	4,0	9	<5,3	wird durch Thrombin in *Fibrin verwandelt*
Kältelösliches Globulin	0,15	—	<5,3	
Antihämophiles Globulin	—	—	—	
α_1 Lipoproteide	3,0	5,0	5,2	Steroid- und Carotinoid-
β_1 Lipoproteide	5,0	7,0	5,4	transport
β_1 lipoidarmes Euglobulin	{ 2,0 1,0	7,0 20,0 }	5,5	
β_1 metallbindendes Protein	3,0	5,0	5,8	Eisen- und Kupfertransport
Isoagglutinine	(0,03)	—	6,3	agglutinieren unverträgliche rote Blutkörperchen
β_2 Globuline	3,0	7,0	6,3	
γ Globuline	11,0	{ 7,0 10,0	{ 6,3 7,3	Antikörper
Acceleratorglobulin	—	—	—	Prothrombinumwandlung
Prothrombin	0,3	—	—	wird durch Calcium und Thromboplastin in Thrombin verwandelt
Heparinkomplement	—	—	—	reagiert mit Heparin
Plasminogen	—	—	—	Streptokinase
Plasmininhibitor	—	—	—	Plasmin
Hypertensinogen	—	—	—	Renin
Jodoproteine	—	—	—	
Komplementkomponenten	{C 1 C 2} 0,4			Antigen-Antikörper-Komplexbildung
Amylase	—	—	—	Stärkespaltung
Alkalische Phosphatase	—	—	—	Phosphorsäureesterspaltung
Peptidase	—	—	—	l-Leucylglycylglycinspaltung
β Glucuronidase	—	—	—	β Glucuronidspaltung
α_2 Protein	0,1	2,9	—	Fällung durch Barium
β_2 Protein	0,05	5,0	—	

Zu den *Globulinen* gehören sehr verschiedene Proteine, wie Fermente und deren Vorstufen, Antikörper, einige Glieder des Gerinnungssystems und solche, die Kohlenhydrate, Lipoide, Metalle und andere Substanzen binden können.

Die *Albumine* machen den Hauptteil der Plasmaproteine aus (je nach Bestimmungsmethode etwa 50—70%). Sie konnten bisher noch nicht in gut charakterisierte Fraktionen aufgeteilt werden. Ein Teil enthält freie Sulfhydrylgruppen, ein anderer

zeit nehmen die Fische keine Nahrung auf, so daß die Protamine aus anderem Eiweiß sehr wahrscheinlich aus dem der Rumpfmuskeln, gebildet werden müssen. Das *Hauptkennzeichen der Protamine ist ihre einfache Zusammensetzung und ihr basischer Charakter.* Sie bestehen nur aus wenigen Aminosäuren, unter denen die basischen, vor allem Arginin, bei weitem überwiegen. Die schwefelhaltigen und mit *wenigen, noch zu klärenden Ausnahmen auch die aromatischen Aminosäuren fehlen.* Die Protamine entstehen aus komplizierten Proteinen durch fortgesetzte Vereinfachung, bis nur noch ein Rest übrigbleibt, der ausreicht, um an der Übertragung der *Erbeigenschaften* mitzuwirken und die Desoxyribonucleinsäure zu binden. Das Aminosäuremuster der Protamine ist von Fischart zu Fischart verschieden und für diese charakteristisch. Die Protamine sind salzartig an die Nucleinsäure gebunden.

Zunächst schien das Vorkommen der Protamine auf die Knochenfische beschränkt zu sein. In den letzten Jahren sind sie aber auch in den Spermatozoen des Hahnes nachgewiesen worden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß sie auch in denen der höheren Säugetiere vorkommen, denn diese sind durchweg reich an Arginin. Damit gewinnen die Protamine und die Vorgänge, die zu ihrer Bildung führen, allgemeinere Bedeutung.

Während der Entwicklung des befruchteten Eies müssen aus Protaminen wieder komplizierte Eiweißkörper gebildet, also alle anderen Aminosäuren wieder angefügt werden. Wahrscheinlich werden sie dem Dotter entnommen. Wenn die weiter *oben entwickelte Ansicht über die Funktion der Nucleinsäure bei der Eiweißsynthese* sich bestätigen sollte, so könnte man annehmen, daß in der Desoxyribonucleinsäure der Spermatozoenkerne das Muster für die Reihenfolge der anzulagernden Aminosäuren *vorgebildet ist.*

Abbau und Synthese der Aminosäuren

Auch jenen freien Aminosäuren der Gewebe, die nicht für die Eiweißsynthese verwendet werden, stehen noch mehrere Wege im Stoffwechsel offen. Der breiteste ist der, auf dem sie zu Kohlendioxyd, Wasser und Harnstoff abgebaut werden und die Energie, die sie enthalten, für irgendwelche Leistungen freigemacht wird.

Bei den meisten Aminosäuren *beginnt der Abbau an der Aminogruppe.* Einige Aminosäuren besitzen neben der Amino- und Carboxylgruppe noch eine dritte reaktionsfähige Gruppe, an der der Abbau ebenfalls einsetzen kann, die Aminogruppe wird dann in einem *späteren Stadium entfernt.*

Einige Aminosäuren werden decarboxyliert, und in verschiedenen tierischen und pflanzlichen Geweben hat man besondere Decarboxylasen aufgefunden. Die entstehenden Amine können meistens nicht mehr vollständig abgebaut, d. h. zur Energieerzeugung verwendet werden.

Schließlich werden einige wenige Aminosäuren in wirksame Stoffe umgewandelt. In dieser Umwandlung ist meistens eine Decarboxylierung mit eingeschlossen.

Desaminierung

Die ersten Anhaltspunkte, wie die Aminogruppe entfernt werden konnte, ergaben sich aus Versuchen von OTTO NEUBAUER (163). Er fütterte Hunde und Menschen mit Phenylaminoessigsäure *und isolierte aus dem Harn* Phenylglyoxylsäure und Benzoesäure. Er schloß daraus, daß die Aminogruppe unter Verbrauch von Sauerstoff ent-

Einfache Peptidsynthesen

Die natürlichen Modelle, an denen diese Vorgänge studiert worden sind, waren die Synthese von Hippursäure und p-Aminohippursäure aus Benzoesäure bzw. p-Aminobenzoesäure und Glycin sowie die Synthese des Glutathions und des Glutamins.

Unter anaeroben Bedingungen oder bei unterdrückter Atmung wird weder *Hippursäure* (113) noch p-Aminohippursäure synthetisiert (114). Für beide Synthesen sind Adenosintriphosphorsäure (ATP) und Coenzym A notwendig (115, 116). ATP wird durch einen Oxydationsprozeß gebildet (S. 101). Deswegen unterbleibt die Synthese, wenn die oxydative Phosphorylierung entkoppelt ist, und so erklärt sich auch, daß 2,4-Dinitrophenol nicht nur die oxydative Phosphorylierung entkoppelt, sondern auch die Peptid- und Proteinsynthese sowie den Einbau von Aminosäuren in Proteine hemmt. ATP ist notwendig zur Aktivierung der Carboxylgruppe der Benzoesäure (112); es reagiert allerdings nicht direkt mit ihr, sondern zunächst mit einem noch nicht eindeutig nachgewiesenen Enzym (E), wobei anorganisches Pyrophosphat (P ~ P) abgespalten wird und die entstandene Adenylsäure (AMP) sich mit dem Ferment vereinigt.



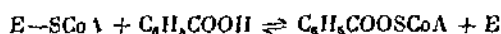
$$E + ATP \rightleftharpoons E{-}AMP + P \sim P$$

Der Komplex E-AMP reagiert nun mit Coenzym A (HSCoA) unter Freisetzung von AMP und Bildung eines neuen Komplexes aus dem hypothetischen Ferment und Coenzym A.



$$E{-}AMP + HSCoA \rightleftharpoons E{-}SCoA + AMP$$

In einer dritten Reaktion tritt nun an Stelle des Enzyms der Benzoylrest an das Coenzym A.



$$E{-}SCoA + C_6H_5COOH \rightleftharpoons C_6H_5COOSCoA + E$$

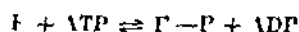
Daß Benzoyl-Coenzym A gebildet wird, ist von SCHLACHTER und TAGGART gezeigt worden (118). Das Ferment, welches die Benzoylgruppe auf Coenzym A überträgt, ist vielleicht mit jenem identisch, das die Fettsäuren aktiviert. Das andere Ferment, das dann die Benzoylgruppe auf Glycin überträgt, scheint für dieses spezifisch, also eine Glycinacylase zu sein. Die Synthese der p-Aminohippursäure verläuft analog.

Von den beiden Bindungen im *Glutathion* ist die zwischen Cystein und Glycin eine echte Peptidbindung, während die zwischen dem γ-Carboxyl der Glutaminsäure und dem Cystein eher der Säureamidbindung im Glutamin analog ist.

Die Synthese des Glutathions ist in Taubenmuskelbrei und Taubenleber von K. BLOCH und seinen Mitarbeitern (119—125) aufgeklärt worden. Auch sie ist an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden. Ein Oxydationsprozeß muß wieder die Energie für die Bildung von ATP liefern.

Für den Aufbau jeder der beiden Bindungen des Tripeptids wird ATP benötigt. Adenosindiphosphorsäure (ADP) hemmt die Synthese. Coenzym A oder sonst ein Coenzym scheinen nicht nötig zu sein. Phosphorylierte Zwischenprodukte wurden nicht isoliert.

Bei der Synthese beider Peptidbindungen reagiert zunächst ein Enzym mit ATP. Es bildet sich das Enzymphosphat und ADP wird frei (126, 127).



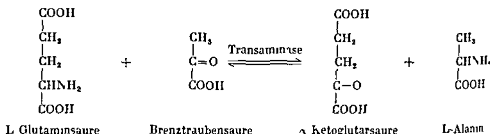
$$E + ATP \rightleftharpoons E{-}P + ADP$$

Für L-Glutaminsäure kommt dagegen in der Leber eine Dehydrogenase vor, die sie in α-Ketoglutarsäure überführt (174).

Es sieht so aus, als ob nur wenige der im Stoffwechsel auftretenden L-Aminosäuren ihre Aminogruppe unter oxydativer Desaminierung abgeben. Setzt man L-Aminosäuren Leber- oder Nierenbrei zu, so verbrauchen sie zwar Sauerstoff, gehen auch in der Regel in α-Ketosäuren über, die meist sofort weiter abgebaut werden, aber selten wird die erwartete Menge Ammoniak oder Harnstoff gebildet. *So muß ihnen die* Aminogruppe durch eine andere Reaktion entzogen werden, die Umaminierung oder Transaminierung.

Umaminierung (Transaminierung)

Die Umaminierung wurde von BRAUNSTEIN und KRITZMANN entdeckt (175, 176). Sie besteht darin, daß eine Aminosäure mit einer α-Ketosäure die Aminogruppe gegen den doppelt gebundenen Sauerstoff austauscht, die Aminosäure also in die α-Ketosäure und die α-Ketosäure in die Aminosäure umgewandelt wird. Wenn z. B. L-Glutaminsäure mit Brenztraubensäure reagiert, entstehen α-Ketoglutarsäure und Alanin.



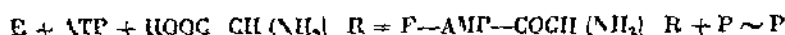
Zunächst glaubte man, daß sich an dieser Reaktion nur Alanin, Asparagin und Glutaminsäure sowie die ihnen entsprechenden Ketosäuren beteiligen könnten (177). *Da aber Versuche mit ^{15}N markierten Aminosäuren ergeben haben, daß dieser* Stickstoff kurze Zeit nach der Verfütterung auch in anderen Aminosäuren nachzuweisen ist (178), mußte man annehmen, daß fast alle Aminosäuren durch Transaminierung in die Ketosäuren umgewandelt werden können. Umgekehrt war es möglich, mit den Ketosäuren der unentbehrlichen Aminosäuren das Wachstum von Tieren und Bakterien *zu erhalten, wenn die Aminosäure selber im Futter bzw. Nährboden fehlte.*

Die Ketosäuren, auf die die Aminogruppen übertragen werden, sind hauptsächlich Brenztraubensäure, α-Ketoglutarsäure und Oxalessigsäure.

Bei in vitro Versuchen reagiert die α-Ketoglutarsäure in der Regel rascher als die beiden anderen Ketosäuren. Rohe Präparate verschiedener tierischer Gewebe können aus folgenden Aminosäuren die Aminogruppe auf α-Ketoglutarsäure übertragen: Glycin, Alanin, Serin, Cystein, α-Aminobuttersäure, Asparaginsäure, Taurin, *Methionin, Ornithin, Valin, Leucin, Isoleucin, Norleucin,* Phenylalanin, Tyrosin, Dioxyphenylalanin, Histidin und Lysin (179). Auch Cysteinsäure kann auf diese Weise in die α-Ketosäure übergeführt werden (180).

Die Transaminierung wird von verschiedenen, zum Teil sehr spezifischen Transaminasen katalysiert. Keine von ihnen ist bis jetzt in genügend reinem Zustand isoliert worden. Aber die *Existenz spezieller Transaminasen für die Reaktion* Glutaminsäure ⇌ Asparaginsäure, Glutaminsäure ⇌ Alanin konnte bewiesen werden. In die

der, um es noch einmal zu betonen, zunächst mit der Carboxylgruppe an das Enzym



Aminosäure an die Stelle des Enzyms tritt

Im übrigen geht aus in vitro Versuchen mit Leberhomogenaten oder mit deren Microsomen und löslicher Fraktion hervor daß ATP den Einbau von markierten Aminosäuren in die Microsomen beschleunigt (133—136) In dem nicht dialysierbaren Anteil der löslichen Fraktion der Leberzellen soll ein Ferment vorkommen, das vielleicht in folgender Weise mit ATP eine Aminosäure aktiviert (137)

$$E + ATP + HOOC \cdot CH(NH_2) \cdot R = E—AMP—COCH(NH_2) \cdot R + P \sim P$$

Dieses Ferment konnte zunächst zwei Aminosäuren zu einem Dipeptid vereinigen und durch fortlaufende Wiederholung der Reaktion eine Aminosäure nach der anderen anknüpfen bis schließlich die langen Ketten entstehen, aus denen die Proteine aufgebaut sind

Die Rolle die das ATP bei der *Proteinsynthese* spielt erklärt auch die schon seit Jahrzehnten bekannte Tatsache, daß Kohlenhydrate Eiweiß sparen Die wichtigste Aufgabe des Kohlenhydratstoffwechsels besteht hier darin, ATP zu erzeugen Das kann aber nur dann für die Eiweißsynthese ausgenutzt werden, wenn die Kohlenhydrate zur gleichen Zeit oder nur wenig später als die Aminosäuren aus dem Nahrungseiweiß in den Stoffwechsel eintreten (138 139 140)

Im Anschluß an die Aufnahme von Kohlenhydraten wird mehr ATP erzeugt, gleichzeitig nehmen die freien Aminosäuren in Blut und Gewebe zu, und es können mehr von ihnen aktiviert werden

Borsook hat beobachtet, daß Reticulocyten von Kaninchen bedeutend mehr Eiweiß vor allem Hämoglobin bilden, wenn ihnen außer Aminosäuren noch Glucose zugesetzt wird (132)

Auch die *spezifisch dynamische Wirkung* die bekanntlich von der Aufnahme von Eiweiß oder von Aminosäuren ausgeht, kann nach Borsook (132) durch die ATP Bildung erklärt werden Kurze Zeit nach einer Eiweißmahlzeit steigt der Stoffwechsel an und sinkt später auf den Ausgangswert ab Parallel damit steigen und fallen die Aminosäuren im Blut und wahrscheinlich in den Geweben (141) Gleichzeitig wird mehr ATP verbraucht, und es müssen mehr Kohlenhydrate abgebaut werden, um den erhöhten Bedarf an ATP zu decken Danach könnte die spezifisch dynamische Wirkung dem erhöhten Energieaufwand für die Eiweißsynthese entsprechen

Vom Peptid zum Eiweiß

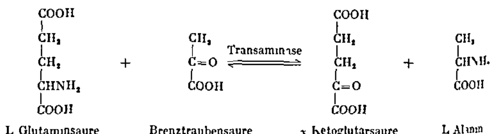
Wenn aus dem Peptid ein Protein werden soll, dann kommt es nicht nur darauf an, daß die nötigen Aminosäuren zusammengefügt werden, sondern daß dies auch in der *richtigen Reihenfolge* geschieht Welcher Mechanismus dafür sorgt daß immer wieder die gleiche Anordnung reproduziert wird ist noch nicht völlig geklärt Wahrscheinlich müssen verschiedene Faktoren zusammen wirken In keinem der jetzt lebenden Organismen wird Eiweiß aus einem isolierten Haufen loser Aminosäuren gebildet sondern immer in Gegenwart von anderem Eiweiß, und der Schluß, daß das

Für L Glutaminsäure kommt dagegen in der Leber eine Dehydrogenase vor, die sie in α-Ketoglutarsäure überführt (174)

Es sieht so aus, als ob nur wenige der im Stoffwechsel auftretenden L-Aminosäuren ihre Aminogruppe unter oxydativer Desaminierung abgeben Setzt man L Aminosäuren Leber- oder Nierenbrei zu, so verbrauchen sie zwar Sauerstoff, gehen auch in der Regel in α Ketosäuren über, die meist sofort weiter abgebaut werden, aber selten wird die erwartete Menge Ammoniak oder Harnstoff gebildet So muß ihnen die Aminogruppe durch eine andere Reaktion entzogen werden, die Umaminierung oder Transaminierung

Umaminierung (Transaminierung)

Die Umaminierung wurde von BRAUNSTEIN und KRITZMANN entdeckt (175, 176) Sie besteht darin, daß eine Aminosäure mit einer α Ketosäure die Aminogruppe gegen den doppelt gebundenen Sauerstoff austauscht, die Aminosäure also in die α Ketosäure und die α Ketosäure in die Aminosäure umgewandelt wird Wenn z B L Glutaminsäure mit Brenztraubensäure reagiert, entstehen α-Ketoglutarsäure und Alanin



Zunächst glaubte man, daß sich an dieser Reaktion nur Alanin, Asparagin und Glutaminsäure sowie die ihnen entsprechenden Ketosäuren beteiligen konnten (177) Da aber Versuche mit ^{15}N markierten Aminosäuren ergeben haben, daß dieser Stickstoff kurze Zeit nach der Verfütterung auch in anderen Aminosäuren nachzuweisen ist (178), mußte man annehmen, daß fast alle Aminosäuren durch Transaminierung in die Ketosäuren umgewandelt werden können Umgekehrt war es möglich, mit den Ketosäuren der unentbehrlichen Aminosäuren das Wachstum von Tieren und Bacterien zu erhalten, wenn die Aminosäure selber im Futter bzw Nährboden fehlte

Die Ketosäuren, auf die die Aminogruppen übertragen werden, sind hauptsächlich Brenztraubensäure, α Ketoglutarsäure und Oxalessigsäure

Bei in vitro Versuchen reagiert die α Ketoglutarsäure in der Regel rascher als die beiden anderen Ketosäuren Rohe Präparate verschiedener tierischer Gewebe können aus folgenden Aminosäuren die Aminogruppe auf α-Ketoglutarsäure übertragen Glycin, Alanin, Serin, Cystein, α Aminobuttersäure, Asparaginsäure, Taurin Methionin, *Ornithin*, *Valin*, *Leucin*, *Isoleucin*, *Norleucin*, *Phenylalanin*, Tyrosin Dioxyphenylalanin, Histidin und Lysin (179) Auch Cysteinsäure kann auf diese Weise in die α Ketosäure übergeführt werden (180)

Die Transaminierung wird von verschiedenen zum Teil sehr spezifischen Transaminasen katalysiert Keine von ihnen ist bis jetzt in genügend reinem Zustand isoliert worden Aber die Existenz spezieller Transaminasen für die Reaktion Glutaminsäure ⇌ Asparaginsäure, Glutaminsäure ⇌ Alanin konnte bewiesen werden In die

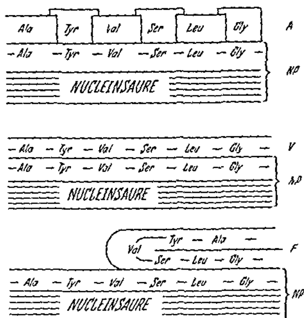


Abb 70 *Nachbildung einer Peptidkette am Mustereiweiß*

A adsorbierte Aminosäuren *NP* Nucleoproteinmuster *V* Verknüpfung der Aminosäuren zur Peptidkette *F* Faltung der Peptidkette *Ala* Alanin *Tyr* Tyrosin *Val* Valin *Ser* Serin *Leu* Leucin *Gly* Glycin

Auf Grund von Versuchen die GALE an Bacterien ausgeführt hat konnte der Nucleinsäure eine sehr spezifische Funktion zukommen Bacterien vermehren sich sehr rasch und da Vermehrung Synthese von Eiweiß und Nucleinsäure bedeutet stellen Bacterien ein günstiges Objekt dar an dem die Beziehungen zwischen Eiweiß und Nucleinsäuresynthese studiert werden können Man kann in Staphylococcus aureus den Gehalt an Nucleinsäure durch Antibiotica erniedrigen Gleichzeitig damit vermindert sich entsprechend auch die Proteinsynthese (150) Noch eindeutiger kommt die Abhängigkeit der Eiweißsynthese von der Nucleinsäure in Versuchen zum Vorschein in denen die Zellen durch Ultraschall zertrümmert worden sind Die Trümmer synthetisieren noch Eiweiß hören aber damit auf wenn ihnen die Ribonucleinsäure entzogen wird und beginnen wieder von neuem wenn nachträglich Ribonucleinsäure oder Desoxyribonucleinsäure zugesetzt wird Die Nucleinsäuren beherrschen nicht nur die Synthese von Eiweiß sondern auch den Einbau einzelner Aminosäuren bzw den Austausch ¹⁴C markierter Aminosäuren gegen die im Eiweiß vorhandenen nichtmarkierten

In solchen Versuchen mit *Bacterientrümmern* konnte die Staphylococcenribonucleinsäure durch Ribonucleinsäure aus Hefe oder anderen pflanzlichen und tierischen Geweben nicht ersetzt werden Das spricht für ihren spezifischen Aufbau Wird aber die Nucleinsäure nicht auf einmal sondern nach und nach entfernt so wird nicht der Einbau aller Aminosäuren gleichzeitig gehemmt sondern der von Glycin Asparagin

1 Thannhausers Lehrbuch

Wahrscheinlich existiert auch ein Asparagintransaminasesystem, da Asparagin in Gegenwart von α Ketosauren rascher desamidiert wird (190) Es fehlt aber in der Niere Die beteiligte Transaminase ist verschieden von der Glutamintransaminase Das dabei entstehende Amid der Oxalessigsaure wird nicht so schnell hydrolysiert wie das Amid der α Ketoglutarsaure und kann seinerseits α Aminosäuren transaminieren, wobei Asparagin zuruckgebildet wird

Glutamin wird aus Glutaminsäure und Ammoniumsalzen in Gegenwart von Adenosintriphosphorsäure zuruckgebildet (130, 191, 192)

Die beiden folgenden Schemata (Abb 71a, 71b) zeigen den Zusammenhang der beiden Transaminasesysteme mit anderen Vorgangen im intermediären Stoffwechsel

Als Coenzyme der Transaminierung wirken Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat wahrscheinlich nach folgendem Schema (193, 194)

1 Pyridoxalphosphat (oder Pyridoxaminphosphat) + Enzym ⇌ Enzym Pyridoxalphosphat (oder Enzym Pyridoxaminphosphat)

2 Enzym Pyridoxaminphosphat + α Ketoglutarsäure (oder Oxalessigsaure) ⇌ Enzym Pyridoxalphosphat + Glutaminsäure (oder Asparaginsäure)

Alle entbehrlichen Aminosauren kann der Tierkorper synthetisieren Er geht dabei entweder von den entsprechenden α Ketosauren aus, die ihm der Citronensäurecyclus (α Ketoglutarsäure Oxalessigsäure) oder der Zuckerabbau (Brenztraubensäure) liefern, oder er wandelt eine Aminosäure in eine andere um Die α Ketosauren werden mit Hilfe von Ammoniak und einem Wasserstoffdonator reduktiv aminiert (Umkehr der oxydativen Desaminierung) oder es findet einfach eine Umaminierung zwischen den genannten Ketosäuren und einer anderen Aminosäure statt

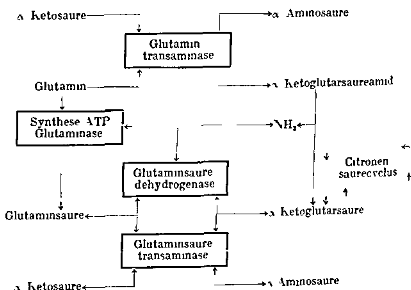
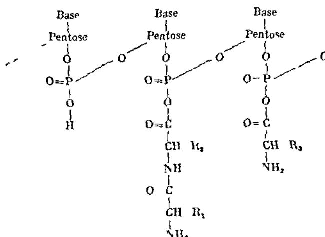


Abb 71a *Die wichtigsten Desaminierungs und Transaminierungsreaktionen der Glutaminsaure* nach MEISTER



Das Peptid würde längs der Nucleinsäure eine Aminosäure nach der anderen gleich in der richtigen Reihenfolge aufnehmen, sich schließlich ablösen und dabei falten

Wenn ein Protein aus mehreren Peptidketten besteht, müßten an benachbarten Nucleinsäuren die anderen Ketten aufgebaut gleichzeitig abgelöst und dann mit einander vereinigt werden

Umformung der Eiweißkörper

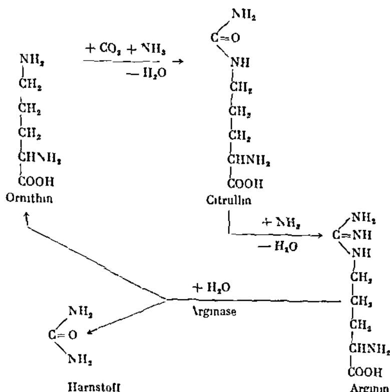
Nach der bisherigen Darstellung konnte man schließen, daß das Eiweiß für Wachstum und Regeneration nur aus dem Vorrat freier Aminosäuren synthetisiert werde Zweifellos ist das auch häufig der Fall wie z B beim Wachstum der Bacterien der Bildung adaptiver Enzyme und bei der Synthese des Hämoglobins in den Erythroblasten und den Reticulocyten

In manchen Fällen namentlich bei der Bildung der Antikörper, entsteht das neue Eiweiß so rasch daß eine Synthese aus Aminosäuren nicht nachkäme Wahrscheinlich wird hier in der Zelle stets vorhandenes Protein in neues dadurch umgeformt, daß Peptide oder Aminosäuren abgespalten oder neue angefügt werden, oder beides zugleich geschieht Es gibt Fermente, die Glutaminsäurereste auf andere Aminosäuren vielleicht auch Peptide übertragen sogenannte Transpeptidasen (154 155 156 157) Möglicherweise existieren ähnliche Fermente für andere Peptide und Aminosäuren

Für die Bildung von Proteinen aus anderen lassen sich noch mehr Beispiele anführen wie die Aktivierung von Pepsinogen und Trypsinogen (44), die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin (158 159) usw Wahrscheinlich werden auch die Proteohormone der Hypophyse auf diese Weise aus einem oder einigen Mutterproteinen gebildet denn dieses Organ ist besonders reich an proteolytischen Fermenten Ein Beispiel aus neuester Zeit ist die von Roka nachgewiesene Umwandlung von Faktor VII, einem Eiweiß des Blutplasmas in Prothrombin durch Leberhomogenate (160)

Das älteste und meistzitierte Beispiel für eine Umformung von Eiweißkörpern ist die *Bildung der Protamine* bei der Reifung von Fischspermatozoen In den Hoden der Knochenfische kann man Protamine erst von dem Zeitpunkt an in den Zellkernen nachweisen, da Spermatozoen zu erkennen sind (161, 162) Während der Reifungs

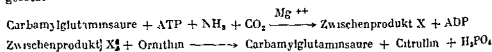
Ornithin eine große Menge Harnstoff bilden. Im Verlauf des Cyclus werden zwei Moleküle Ammoniak und ein Molekül Kohlendioxyd gebunden nach folgendem summarischen Schema:



Harnstoff kann nur in den Organen gebildet werden, in denen Arginase vorkommt, bei den Säugetieren und beim Menschen in der Leber.

In den letzten Jahren sind in Versuchen mit Gewebsschnitten und -homogenaten, Zellfraktionen und an ganzen Tieren die einzelnen Stadien des Cyclus genauer analysiert und der Mechanismus der Synthese des Citrullins sowie dessen Umwandlung in Arginin weitgehend geklärt worden.

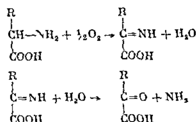
Citrullin wird nur in *Gegenwart von Sauerstoff* synthetisiert, in dessen Abwesenheit nur dann, wenn ATP zugefügt wird. Ferner müssen noch außer Ammoniak und Kohlendioxyd größere Mengen von Carbamylglutaminsäure sowie Magnesiumionen vorhanden sein (196, 197, 198). Die Carbamylglutaminsäure geht mit Kohlendioxyd, Ammoniak und Phosphorsäure aus ATP in ein sehr labiles Zwischenprodukt X über, das leicht in Carbamylglutaminsäure, Kohlendioxyd, Ammoniak und Phosphorsäure zerfällt (199). Dieses Zwischenprodukt reagiert nun mit Ornithin und bildet Citrullin, Carbamylglutaminsäure wird zurückgebildet und Phosphorsäure freigesetzt.



Die Carbamylglutaminsäure kann durch Acetyl- oder Formylglutaminsäure und sogar durch Carbamylalanin (200) vertreten werden (200a).

fernt und die Aminosäure in die α-Ketosäure übergeführt wird, aus der dann durch Decarboxylierung und Oxydation die nächst niedere Fettsäure entsteht

KNOOP (164) war es dann, der die oxydative Desaminierung näher analysierte und für sie folgende summarische Gleichung aufstellte



$$\begin{matrix} R \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + \tfrac{1}{2}O_2 \rightarrow \begin{matrix} R \\ | \\ C{=}NH \\ | \\ COOH \end{matrix} + H_2O$$

$$\begin{matrix} R \\ | \\ C{=}NH \\ | \\ COOH \end{matrix} + H_2O \rightarrow \begin{matrix} R \\ | \\ C{=}O \\ | \\ COOH \end{matrix} + NH_3$$

Heute wird diese Gleichung etwas anders formuliert Es reagiert nicht ein halbes, sondern ein ganzes Molekül Sauerstoff, und an Stelle von Wasser entsteht Wasserstoffsuperoxyd Letzteres wird in der Regel durch die stets anwesende Katalase in Wasser und Sauerstoff zerlegt Sollte das einmal nicht geschehen, dann könnte das Wasserstoffsuperoxyd die α Ketosäure gleich zur nächst niederen Fettsäure oxydieren

Die Ergebnisse der oxydativen Desaminierung wurden von zahlreichen anderen Autoren bestätigt Meist wurde mit körperfremden und synthetischen Aminosäuren gearbeitet Die als Zwischenstufe angenommene Iminosäure wurde bis jetzt noch nicht gefaßt, sondern ihr Auftreten indirekt bewiesen Für die Desaminierung muß der Wasserstoff am α Kohlenstoff vorhanden sein, und von den beiden Wasserstoffen der Aminogruppe darf höchstens einer (z B durch eine Methylgruppe) substituiert sein

säureoxydase isoliert (165, 165a) Sie braucht als Coferment Flavinadenindinucleotid (166, 166a, 167) und desaminiert zwar die meisten D Aminosäuren, nicht aber z B

...itung der D Aminosäure-

...Tier verwertet verfütterte

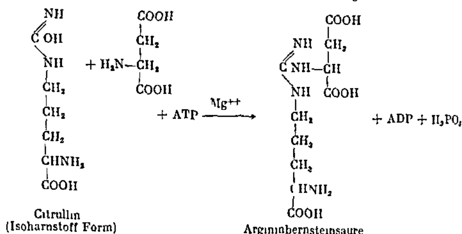
In pflanzlichen Geweben

keine Rolle spielen, sie

konnten durch das Ferment desaminiert werden, ihr Kohlenstoffgerüst geht dann in den normalen Stoffwechsel ein

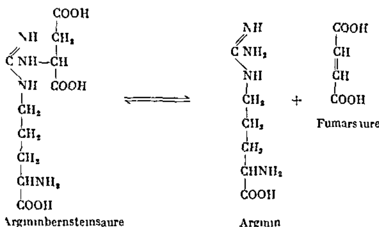
Ein anderes Flavinferment oxydiert Glycin zu Glyoxylsäure und Ammoniak (169) Es wurde in verschiedenen Organen nachgewiesen, aber noch nicht entschieden, wie weit es im intakten Gewebe tatsächlich zur Wirkung gelangen kann

Schließlich soll auch eine *L Aminosäureoxydase* existieren (170, 171, 172), die eine Reihe von L-Aminosäuren oxydativ desaminiert Eine von BLANCHARD und Mitarbeitern aus der Rattenniere isolierte L Aminosäureoxydase braucht Riboflavinphosphorsäure als Coenzym (173) Ihre Aktivität ist aber sehr gering, und es fragt sich, ob sie im normalen Ablauf des Zellstoffwechsels überhaupt zur Geltung kommt Die L Aminosäureoxydase aus Rattenniere greift Asparagin und Glutaminsäure sowie Serin und Threonin nicht an



Citrullin (Isoharnstoff-Form) — Argininbernsteinsäure

Die *Argininbernsteinsäure* wird schließlich durch ein besonderes Ferment in Arginin und Fumarsäure gespalten, eine reversible Reaktion



Argininbernsteinsäure — Arginin — Fumarsäure

Wenn Citrullin in Arginin übergeführt wird, reagiert Ammoniak höchstens indirekt mit. Es kann erst unter *reduktiver Aminierung von α-Ketoglutarsäure gebunden* werden, wozu der Wasserstoff von reduziertem Diphosphopyridinnucleotid geliefert wird. Die entstandene Glutaminsäure transaminiert dann mit Oxalessigsäure, und jetzt erst entsteht Asparaginsäure, die dann mit Citrullin reagiert. Die Aminogruppe, die aus den Aminosäuren durch Transaminierung herausgenommen wird, kann durch Vermittlung von Oxalessigsäure bzw. Asparaginsäure direkt in den Harnstoff eingebaut werden. Nur bei der Synthese des Citrullins wird Ammoniak aufgenommen.

Durch α-Ketoglutarsäure und Oxalessigsäure hängt der Harnstoffcyclus eng mit dem Citronensäurecyclus zusammen.

Schicksal des stickstofffreien Restes der Aminosäuren

Die α-Ketosäuren, welche nach der Desaminierung oder Transaminierung von einer Aminosäure zurückbleiben, gelangen auf ihrem weiteren Abbau mit wenigen Ausnahmen früher oder später in den Citronensäurecyclus. Einige, wie z. B. die aus *Alanin entstehende Brenztraubensäure*, können vorher in Zucker umgewandelt wer-

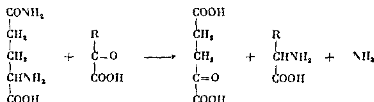
Reaktion Asparaginsäure ⇌ Alanin ist wahrscheinlich die Glutaminsäure eingeschaltet in der Weise daß Asparaginsäure erst mit α Ketoglutarsäure und die dabei gebildete Glutaminsäure dann mit Brenztraubensäure reagiert (181, 182)

Tyrosin reagiert in Leberbrei direkt mit Brenztraubensäure (5)

Neuerdings ist weiter gezeigt worden, daß die Aminogruppe einer Aminosäure auch auf Glutaminsäure übertragen und diese in Glutamin übergeführt werden kann In Nierenbrei wird z B die Aminogruppe des Tyrosins auf die γ Carboxylgruppe der Glutaminsäure übertragen (183) Wahrscheinlich kann auch Asparaginsäure Ammoniak in gleicher Weise aufnehmen

Die Amide der beiden Aminodicarbonsäuren spielen auch bei der Aminierung der α Ketosäuren eine große Rolle (184) Für die Abspaltung der Amidgruppen des Glutamins kommen in der Leber zwei Fermente vor Eines desamidiert nur in Gegenwart von Phosphat das andere dagegen nur in Gegenwart einer α Ketosäure (185 186 187 188) Wahrscheinlich gilt ähnliches auch für das Asparagin

Wird eine Ketosäure mit L Glutamin und dem zweiten Ferment stehen gelassen, so bilden sich stöchiometrische Mengen von Ammoniak Aminosäure und α Ketoglutarsäure Das Ammoniak stammt ausschließlich aus der Amidgruppe



D Glutamin kann L Glutamin bei dieser Reaktion nicht vertreten Wird letzteres durch L Glutaminsäure ersetzt dann läuft die Transaminierung viel langsamer ab oder unterbleibt ganz

Die Transaminierung läuft der Desamidierung voraus und als Zwischenprodukt tritt α Ketoglutarsäureamid oder im Falle des Asparagins Oxalessigsäureamid auf

Durch diese Reaktion können viele Aminosäuren aus den α Ketosäuren synthetisiert werden wie Glycin Alanin Serin Cystin Aminobuttersäure Norvalin Norleucin Leucin Phenylalanin Tyrosin Tryptophan Methionin Glutaminsäure Asparagin Arginin Die Reaktion geht nicht mit den α Ketosäuren von Valin und Isoleucin Vielleicht dürfen die beiden H Atome am β C Atom nicht fehlen

Mit dem Ketoanalogon des Arginins werden bei dieser Reaktion Harnstoff Glutamin γ halbaldehyd und Glutaminsäure gebildet Wahrscheinlich entsteht durch [illegible]

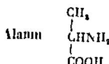
geführt wird

Ornithin kann seine δ Aminogruppe auch auf Glyoxylsäure übertragen und so Glycin bilden

Bei der Reaktion des Glutamintransaminasesystems mit β Mercaptobrenztraubensäure entsteht Alanin und nicht Cystein, der Schwefel wird erst durch ein eigenes weit verbreitetes Enzym abgespalten (189), bevor die Aminogruppe übertragen wird

Die einzelnen Aminosäuren und ihre wichtigsten Reaktionen

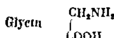
Alanin



L-Alanin wie D-Alanin werden leicht in Brenztraubensäure übergeführt, ersteres wohl vorwiegend durch Transaminierung mit α-Ketoglutarsäure und weniger durch oxydative Desaminierung (173). Die D-Form dagegen wird ausschließlich durch die D-Aminosäureoxydase oxydativ desaminiert. Die Brenztraubensäure kann je nach den Bedürfnissen des Stoffwechsels in Zucker umgewandelt, zu Essigsäure oxydiert werden und dann in den Citronensäurecyclus eintreten oder zur Synthese von Fettsäuren und Cholesterin verwendet werden. Sie kann ferner zu Oxalessigsäure carboxyliert werden und anschließend entweder mit Essigsäure aus der β-Oxydation der Fettsäuren zu Citronensäure kondensiert oder mit Hilfe von Ammoniak zu Asparaginsäure aminiert werden. Das Alanin ist somit nicht nur der beste Zuckerlieferant unter den Aminosäuren, sondern es kann noch andere wichtige Stoffwechselprozesse unterhalten.

Es ist eine ausgesprochen entbehrliche Aminosäure, da es leicht aus Brenztraubensäure synthetisiert werden kann, findet sich aber in fast allen Eiweißkörpern.

Glycin



Aus neueren Versuchen mit ^{14}C-markiertem Glycin ergibt sich, daß diese einfachste Aminosäure in viele Prozesse eingeschaltet ist. Wie schon erwähnt, kommt in vielen tierischen Organen, vor allem in Leber und Niere von Säugern ein spezifisches gelbes Ferment vor, das Glycin zu Glyoxylsäure desaminiert (169). Unter physiologischen Bedingungen scheint es aber wenig Gelegenheit zur Wirkung zu haben, denn Leberschnitte bilden aus Glycin nur wenig Harnstoff und Ammoniak (207).

In vitro wird die Glyoxylsäure, die bei der Desaminierung des Glycins entsteht, zunächst zu Ameisensäure und Kohlendioxyd oxydiert. Die Ameisensäure wird in einer anschließenden Reaktion zu Kohlendioxyd oxydiert oder als C_1-Körper für Synthesen verwandt. Fällt viel Glyoxylsäure an, so wird sie teilweise in Oxalsäure übergeführt, die nicht weiter abgebaut werden kann (208).

Aus Glyoxyl- und Glycolsäure kann Glycin resynthetisiert werden (208).

Glycin wird mit Benzoesäure zu Hippursäure, mit Cholsäure zu Glykocholsäure vereinigt; es kann in den Porphyrin- und Purinring eingebaut werden. Methylierung von Glycin liefert Sarcosin und Betain. Durch Amidinierung wird es in Guanidinessigsäure und durch anschließende Methylierung in Kreatin umgewandelt. Vielleicht wird es zu Colamin reduziert. Sehr leicht geht es in Serin über (s. folgender Abschnitt) durch Umkehr der Prozesse, durch die es aus dem Serin entsteht, also Addition von Ameisensäure mit anschließender Reduktion. Glycin kann auch auf dem Umweg über Colamin aus Serin entstehen (S. 415). Die Umwandlung in Zucker geht über Serin und Brenztraubensäure.

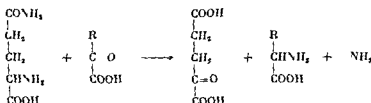
Reaktion Asparaginsäure ⇌ Alanin ist wahrscheinlich die Glutaminsäure eingeschaltet in der Weise daß Asparaginsäure erst mit α Ketoglutarsäure und die dabei gebildete Glutaminsäure dann mit Brenztraubensäure reagiert (181, 182)

Tyrosin reagiert in Leberbrei direkt mit Brenztraubensäure (5)

Neuerdings ist weiter gezeigt worden daß die Aminogruppe einer Aminosäure auch auf Glutaminsäure übertragen und diese in Glutamin übergeführt werden kann In Nierenbrei wird z B die Aminogruppe des Tyrosins auf die γ Carboxylgruppe der Glutaminsäure übertragen (183) Wahrscheinlich kann auch Asparaginsäure Ammoniak in gleicher Weise aufnehmen

Die Amide der beiden Aminodicarbonsäuren spielen auch bei der Aminierung der α Ketosäuren eine große Rolle (184) Für die Abspaltung der Amidgruppen des Glutamins kommen in der Leber zwei Fermente vor Eines desamidiert nur in Gegenwart von Phosphat das andere dagegen nur in Gegenwart einer α Ketosäure (185 186 187 188) Wahrscheinlich gilt ähnliches auch für das Asparagin

Wird eine Ketosäure mit L Glutamin und dem zweiten Ferment stehen gelassen so bilden sich stöchiometrische Mengen von Ammoniak Aminosäure und α Ketoglutarsäure Das Ammoniak stammt ausschließlich aus der Amidgruppe



D Glutamin kann L Glutamin bei dieser Reaktion nicht vertreten Wird letzteres durch L Glutaminsäure ersetzt dann läuft die Transaminierung viel langsamer ab oder unterbleibt ganz

Die Transaminierung läuft der Desamidierung voraus und als Zwischenprodukt tritt α Ketoglutarsäureamid oder im Falle des Asparagins Oxalessigsäureamid auf

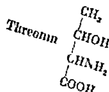
Durch diese Reaktion können viele Aminosäuren aus den α Ketosäuren synthetisiert werden wie Glycin Alanin Serin Cystin Aminobuttersäure Norvalin Norleucin Leucin Phenylalanin Tyrosin Tryptophan Methionin Glutaminsäure Asparagin Arginin Die Reaktion geht nicht mit den α Ketosäuren von Valin und Isoleucin Vielleicht dürfen die beiden H Atome am β C Atom nicht fehlen

Mit dem Ketoanalogon des Arginins werden bei dieser Reaktion Harnstoff Glutamin γ Halbaldehyd und Glutaminsäure gebildet Wahrscheinlich entsteht durch Transaminierung erst Arginin α Ketoglutarsäure und Ammoniak Arginin wird zu Ornithin und Harnstoff gespalten Ornithin überträgt seine δ Aminogruppe auf die α Ketoglutarsäure wobei jenes in den γ-Aldehyd und diese in Glutaminsäure übergeführt wird

Ornithin kann seine δ Aminogruppe auch auf Glyoxylsäure übertragen und so Glycin bilden

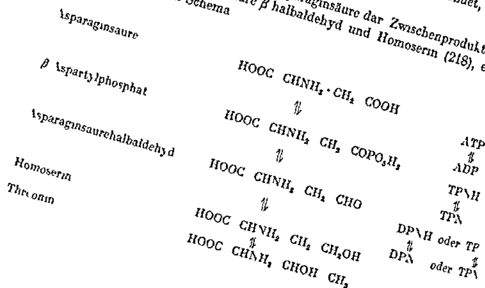
Bei der Reaktion des Glutamintransaminasesystems mit β Mercaptobrenztraubensäure entsteht Alanin und nicht Cystein der Schwefel wird erst durch ein eigenes weit verbreitetes Enzym abgespalten (189) bevor die Aminogruppe übertragen wird

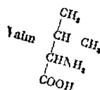
Threonin und Valin



Threonin ist eine unentbehrliche Aminosäure. Sein Abbau im Tierkörper ist noch nicht genau bekannt. Vermutlich wird es oxydativ in Glycin und Essigsäure gespalten (208). Bacterien bauen es in ähnlicher Weise wie Serin ab. Wahrscheinlich wird zuerst Wasser abgespalten und α-Aminocrotonsäure gebildet, die dann in α-Ketobuttersäure und Ammoniak zerfällt (217).

Bacterien stellen Threonin aus Asparaginsäure dar. Zwischenprodukte sind Aspartyl-β-phosphat, Asparaginsäure-β-halbaldehyd und Homoserin (218), entsprechend dem nachfolgenden Schema:





Valin ist ebenfalls eine unentbehrliche Aminosäure. Tiere, in deren Futter es fehlt, zeigen eigentümliche Symptome von seiten des Zentralnervensystems. Drei der fünf Kohlenstoffatome, sehr wahrscheinlich die des Isopropylrestes, können in Zucker umgewandelt werden (219). Da α-Ketoisovaleriansäure und Isobuttersäure ebenfalls mit drei Kohlenstoffatomen in Zucker übergehen, muß Valin erst in die entsprechende Ketosäure umgewandelt werden, wahrscheinlich durch Umaminierung mit α-Ketoglutarsäure (179, 218, 220), vielleicht auch durch direkte oxydative Desaminierung. Allerdings reagiert die L-Aminosäureoxydase mit Valin sehr langsam (173). Die α-Ketoisovaleriansäure kann Valin im Fütterungsversuch ersetzen, kann somit aminiert werden (221, 222).

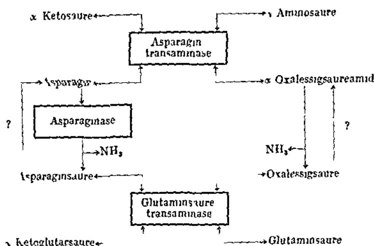


Abb 71b *Die wichtigsten Desaminierungs und Transaminierungsreaktionen der Asparaginsäure* nach Meister

Die α Ketosäuren der unentbehrlichen Aminosäuren ausgenommen Lysin konnen, wie bereits erwähnt (S 406), diese selbst im Wachstumsversuch vertreten, d h in die Aminosäuren umgewandelt werden Das Kohlenstoffskelett muß mit der Nahrung geliefert werden

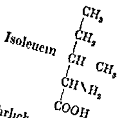
Schließlich konnen Aminosäuren ineinander umgewandelt werden Serin kann in Glycin und dieses wieder in Serin ubergefuhrt werden Glutaminsäure entsteht beim Abbau von Prolin, Ornithin und Histidin Lysin wird in ganz geringem Umfang zu α Aminoadipinsäure oxydiert, Ornithin kann wahrscheinlich auch in Prolin ubergefuhrt werden Die Einzelheiten uber diese Vorgänge findet man bei den individuellen Aminosäuren (S 414)

Harnstoffbildung

In den vorausgehenden Kapiteln wurde geschildert, wie die Aminogruppe aus den Aminosäuren entfernt wird Dabei entsteht Ammoniak, entweder direkt durch oxydative Desaminierung oder indirekt auf dem Umweg uber die Transaminierung mit Glutamin oder Asparagin Nur im Wasser lebende Tiere können Ammoniak als solches ausscheiden, die anderen wandeln es in Harnstoff um, wenn sie es nicht gerade zur Aminierung einer α Ketosäure oder zur Neutralisierung eines Säureuberschusses im Harn verwenden konnen Die Vogel fuhren es uber Harnstoff in Harnsäure uber und scheiden es in dieser Form aus

Der Harnstoff wird durch einen Cyclus gebildet, wie wir aus den Arbeiten wissen, die Krebs und Henseleit vor mehr als zwanzig Jahren aus der Thannhauserschen Klinik veroffentlicht haben (195) Glieder dieses Cyclus sind Ornithin, Citrullin und Arginin Letzteres wird durch Arginase in Harnstoff und Ornithin gespalten, und dieses kann dann von neuem in den Cyclus eintreten So kann eine kleine Menge

Isoleucin

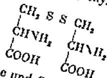


Isoleucin ebenfalls unentbehrlich wirkt nur schwach ketogen dagegen wenig aber eindeutig glucoplastisch Sein Abbau soll ähnlich wie der des Leucins verlaufen zu erst Umaminierung zur entsprechenden Ketosäure, Bildung von α Methylbutyryl Co A α β Dehydrierung Anlagerung von Wasser und Übergang in β Oxy α methyl butyryl Co A Dehydrierung durch Diphosphorpyridinnucleotid zur entsprechenden β Ketosäure und schließlich Spaltung durch ein zweites Molekul Coenzym A zu Acetyl Coenzym A und Propionyl Co A Aus zwei Molekulen Acetyl Coenzym A kann Acetessigsäure entstehen (225) Die Propionsaure aus Propionyl Co A konnte in Zucker ubergehen

Formel	Bezeichnung
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CHNH_2COOH$	Isoleucin
⇅	
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CO \cdot COOH$	α Keto β-methylvaleriansaure
$+ CoA \cdot SH$ ↓	
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CO \cdot SCoA$	α Methylbutyryl Co A
$- H_2$ ⇅	
$CH_3 \cdot CH = C(CH_3) \cdot CO \cdot SCoA$	α Methylcrotonyl Co A
$+ H_2O$ ⇅	
$CH_3 \cdot CHOH \cdot CH(CH_3) \cdot CO \cdot SCoA$	α Methyl β oxy butyryl Co A
$- H_2$ ⇅	
$CH_3 \cdot CO \cdot CH(CH_3) \cdot CO \cdot SCoA$	α Methyl β ketobutyryl Co A
$+ CoASH$ ⇅	
$CH_3 \cdot CO \cdot CoA + CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot SCoA$	Acetyl Co A und Propionyl Co A

Cystein und Cystin

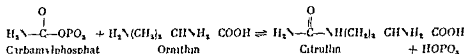




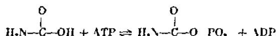
Cystein wird im Organismus leicht durch Cytochrom c und Cytochromoxydase z Cystin oxydiert (226) Atemgifte wie Cyanide Natriumsulfid und Kohlenmonoxyd hemmen die Oxydation Sie kann auch mit elementarem Schwefel durchgefuhrt wer den der dabei in Schwefelwasserstoff ubergeht

Umgekehrt wird Cystin durch die reduzierte Form des Diphosphorpyridinnucleo tides zu Cystein reduziert wenigstens in Hefe und hoheren Pflanzen

JONES, SPECTOR und LIPMANN (200b) haben in Versuchen mit Acetontrockenpulvern aus Rinderleberextrakten bestätigt, daß für die Synthese des Citrullins außer Ornithin, ATP, Ammoniak und Kohlendioxyd noch ein am Stickstoff acyliertes Derivat der Glutaminsäure als Cofaktor notwendig ist. Sie fanden aber weiter, daß dasselbe Enzympräparat aus Ornithin und Carbamylphosphat auch in Abwesenheit von Aktivatoren sofort Citrullin bildet. Wahrscheinlich reagieren Carbamylglutaminsäure und die anderen Aktivatoren zunächst mit ATP und bilden erst Carbamylphosphat, das dann seinerseits mit Ornithin reagiert. Der genaue Verlauf der Reaktion muß allerdings noch geklärt werden. Carbamylphosphat verhält sich somit wie das Zwischenprodukt X und hat noch andere Eigenschaften mit ihm gemeinsam. GRISOLIA und Mitarbeiter bezweifeln jedoch die Identität des Carbamylphosphates mit dem Zwischenprodukt X (200g).

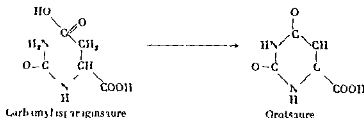


Die Bacterien (Streptococcus faecalis) synthetisieren Citrullin in zwei Stufen. Zuerst wird Carbaminat durch ATP phosphoryliert und dann aus dem entstandenen Carbamylphosphat der Carbamylrest auf Ornithin gemäß der oben angeführten Gleichung übertragen.

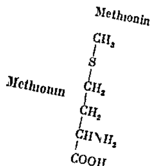


Beide Reaktionen werden durch besondere Enzyme katalysiert (200b).

Carbamylphosphat kann auch mit Asparaginsäure reagieren und Carbamylasparaginsäure (Ureidobernsteinsäure) bilden. Letztere ist eine Vorstufe in der Synthese der Orotsäure (S. 533), die von tierischen Geweben in Uracil und Cytosin umgewandelt wird. So besteht eine Verbindung vom Harnstoffcyclus zum Pyrimidinstoffwechsel. Die Rattenleber kann Citrullin in Orotsäure überführen, vermutlich über Carbamylphosphat und Carbamylasparaginsäure (200c, 200d, 200e, 200f).



An der Umwandlung von Citrullin in Arginin wirken Asparaginsäure, Magnesiumionen und wieder ATP mit (201). An sich könnte es sich um eine einfache Transaminierung handeln, in der Citrullin die Funktion einer α-Ketosäure übernähme. Die Reaktion ist jedoch nicht reversibel und verbraucht Phosphatenergie. Die Asparaginsäure kondensiert sich mit der Isoharnstoff-Form des Citrullins zu Argininbernsteinsäure (202). Zuvor wird der Carbonylkohlenstoff des Citrullins durch ATP in einer noch nicht geklärten Weise aktiviert. Das aktivierte Produkt reagiert dann erst mit der Asparaginsäure unter Abspaltung von anorganischem Phosphat

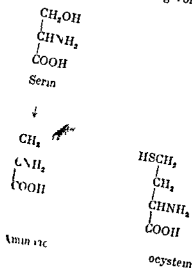


Die Hauptbedeutung des Methionins im Stoffwechsel liegt darin, daß es an der Synthese des Cysteins und an den Methylierungen im Organismus beteiligt ist.

Wenn Methionin an Cystinuriker verabreicht wird, scheiden sie mehr Cystin aus (238), und wenn es zusammen mit Brombenzol an Kaninchen verfüttert wird, erscheint Mercaptursäure in ihrem Harn (239). Wie schon erwähnt, geht nur der Schwefel des Methionins in das Cystein über.

Die Synthese von Cystein aus Methionin findet vor allem in der Leber statt. Allerdings bilden Leberpräparate nur sehr wenig Cystein, wenn ihnen Methionin zugesetzt wird. Setzt man dagegen den gleichen Leberpräparaten Homocystein und Serin zu, so findet sich ungefähr 60% des Schwefels im Cystein wieder (240). Wenn Methionin, das durch ^{34}S und ^{13}C in β und γ markiert ist, an Ratten verfüttert wird, so enthält das isolierte Cystin nur ^{34}S. Seine Kohlenstoffatome sind nicht radioaktiv (241). Damit ist bestätigt, daß nur der Schwefel des Methionins in das Cystin übergeht und Kohlenstoff und Stickstoff aus dem Serin stammen.

Zunächst muß Methionin entmethyliert und in Homocystein übergeführt werden. Gleichzeitig wird wahrscheinlich Serin zu Aminoacrylsäure dehydratisiert, die sich sofort mit Homocystein zu Cystathionin kondensiert. Dieses wird durch eine Thionase in Cystein und Homoserin zerlegt. Cystathionin kann wohl Cystin, aber nicht Methionin in der Ernährung wachsender Ratten vertreten, ein Zeichen dafür, daß aus ihm nicht Homocystein abgespalten werden kann. Somit ergibt sich folgendes Schema für den Weg von Homocystein zu Cystein:



den andere erst auf dem Umweg über den Citronensäurecyclus Eine weitere Gruppe (z B Leucin, Isoleucin, Tyrosin) liefert vor dem Eintritt in den Citronensäurecyclus Acetessigsäure und erhöht im Diabetes die Acidose

Die Einzelheiten über das Schicksal der Kohlenstoffgerüste werden bei den individuellen Aminosäuren dargestellt

Decarboxylierung der Aminosäuren

In den tierischen Geweben wird nur ein Teil der Aminosäuren decarboxyliert, mehr in pflanzlichen Geweben und in Bacterien Mit Gewebsbreien haben zum ersten Mal Holtz und seine Mitarbeiter Tyrosin, Dioxyphenylalanin und Histidin decarboxyliert (203) Die nachfolgende Übersicht gibt darüber Auskunft, welche Aminosäuren vom Tier decarboxyliert werden und welche Produkte entstehen (204)

Serin	zu	Colamin
Cysteinsäure	„	Taurin
Tyrosin	„	Tyramin
Dioxyphenylalanin	„	Oxytyramin
p Oxyphenylserin	„	p Oxyphenyläthanolamin (Arterenol)
5 Oxytryptophan	„	Serotonin
Histidin	„	Histamin
Arginin	„	Agmatin
Glutaminsäure	„	γ Aminobuttersäure
Asparaginsäure	„	β Alanin

Für diese Decarboxylierungen existieren in verschiedenen Organen namentlich Leber und Niere Decarboxylasen die zum Teil recht spezifisch auf die einzelnen Aminosäuren eingestellt sind und — vielleicht mit Ausnahme der Histidindecarboxylase — Pyridoxalphosphat als Coferment benötigen (205)

Physiologisch wichtig ist die Decarboxylierung für die Bildung des Taurins, Histamins, Tyramins, Arterenols und Serotonins Taurin ist Bestandteil einer Gallensäure Histamin erweitert die Kapillaren, und die drei anderen Amine wirken auf die glatte Muskulatur der Gefäße und des Darmes Das Gehirn decarboxyliert Glutaminsäure zu γ Aminobuttersäure, die im Stoffwechsel der Nervenzelle anscheinend eine besondere Funktion zu erfüllen hat Asparaginsäure wird nur durch Bacterien zu β Alanin decarboxyliert Putrescin und Cadaverin werden zwar bei der Cystinurie ausgeschieden müssen aber durch die Darmbacterien aus Ornithin und Lysin gebildet werden da die entsprechenden Decarboxylasen im Tierkörper fehlen Ein Teil der Amine, die im Darm entstehen, ist neben anderen Substanzen Ursache für die Autointoxikation vom Darm aus

Die meisten Amine können noch über die Aldehyde zu den entsprechenden Carbonsäuren aber selten vollständig oxydiert werden

Unter den tierischen Geweben sind besonders Leber, Niere und Gehirn reich an Decarboxylasen In den Zellen am Grunde der Dünndarmkrypten wird Serotonin gebildet (206)

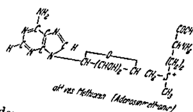
Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Decarboxylierung reversibel ist, also Aminosäuren aus den entsprechenden Aminen und Kohlendioxyd rücksynthetisiert werden können

Interessant ist, daß der radioaktive Schwefel im Methionin und Cystin der Milch von Ziegen, Schafen und Kühen erscheint, wenn ihnen $Na_2{}^{35}SO_4$ verfüttert wird (244, 245). Unter ähnlichen Bedingungen legen Hühner Eier, deren Cystin ^{35}S enthält (246). Vielleicht haben hier die Darmbacterien das Sulfat reduziert. Allerdings bauten gleich gefütterte Kaninchen ebenfalls ^{35}S in das Cystein ihrer Gewebsproteine ein, obwohl verhindert worden war, daß sie ihren Kot fraßen (247).

Transmethylierungen und andere Reaktionen der Methylgruppe

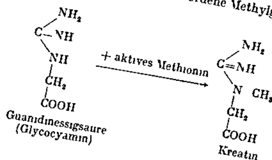
Wenn Methionin seinen Schwefel für die Synthese von Cystein zur Verfügung stellen soll, muß erst, wie erwähnt, die Methylgruppe abgespalten werden. Diesem Vorgang kommt eine allgemeine Bedeutung im tierischen und pflanzlichen Organismus zu, denn er liefert die Methylgruppe für die Umwandlung von Colamin in Cholin, von Guanidinessigsäure in Kreatin, von Carnosin in Anserin, von Glycin in Sarcosin und in Betain, von Arterenol in Adrenalin, von Nicotinsäure in Trigonellin usw., d. h. für die *Transmethylierungen*. Nebenbei entsteht Homocystein, das der Bildung von Cystein dienen oder in Methionin zurückverwandelt werden kann. Die Analyse dieses Vorgangs lehrt gleichzeitig Näheres über den ersten Schritt der Cystein- und den letzten der Methioninsynthese. Bei diesem muß dann noch untersucht werden, woher die Methylgruppe geliefert wird. Da ferner die Methylgruppe auch oxydativ, d. h. als Formaldehyd oder Ameisensäure entfernt werden kann, besteht eine enge Beziehung zwischen dem Methioninstoffwechsel und dem der C_1-Körper.

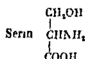
In der Methylierung von Guanidinessigsäure zu Kreatin sind zwei Fermentreaktionen zu unterscheiden (248, 249, 250). Ein aktivierendes Enzym führt in Gegenwart von ATP Methionin in „aktives Methionin“ über. Magnesiumionen und Glutathion müssen dabei zugegen sein. Das aktive Methionin soll eine Verbindung mit Adenosin sein, der folgende vorläufige Formel zugeschrieben wird. Der Adenosinrest wird offenbar von ATP geliefert.



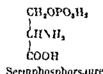
Nach dieser Formel ist Adenosinmethionin eine Sulfoniumverbindung mit positiv geladenem Schwefel.

Ein zweites Ferment überträgt die labil gewordene Methylgruppe auf die Guanidinessigsäure.





Diese einfachste Oxyaminosäure ist in den Eiweißkörpern ebenso verbreitet wie das Alanin. In den Phosphorproteiden Casein und Vitellin kommt Serin als Phosphorsäureester vor. Ferner ist es ein Baustein der Serinkephaline.



Serinphosphorsäure

Die β-Oxyaminosäuren werden nicht wie die einfachen Aminosäuren desaminiert, sondern in der Regel erst an dem Kohlenstoffatom, das die Hydroxylgruppe trägt, [illegible]xydiert. Darauf hat schon KNOOP aufmerksam gemacht und geschlossen, daß aus Serin Glycin gebildet werden müsse (209). Im vorausgegangenen Abschnitt wurde bereits auf die engen Beziehungen hingewiesen, die zwischen diesen beiden Aminosäuren bestehen. Den direkten Beweis für den Übergang des ersten und zweiten Kohlenstoffatoms sowie des Stickstoffs des Serins in Glycin lieferten Versuche von SHEMIN an Ratten und Meerschweinchen mit einem Serin, das durch ^{15}N und ^{13}C (in der Carboxylgruppe) markiert war (210). Das β-Kohlenstoffatom wird als Ameisensäure abgespalten. Für diese Reaktion wird Folsäure benötigt. Ratten mit Folsäuremangeldiät bilden weniger Glycin aus Serin (211). Das Vitamin bindet die frei gewordene Ameisensäure.

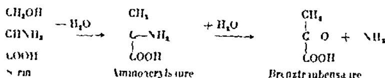
Durch diese Reaktion gehört Serin zu den Quellen für C_1-Körper, die bei verschiedenen Synthesen verwendet werden. So erscheint das β-Kohlenstoffatom unter geeigneten Bedingungen in den Methylgruppen des Cholins (212, 213).

Die Synthese von Serin aus Glycin und Ameisensäure ist die Umkehr dieser Reaktion (214). In dieser Richtung läuft der Vorgang aber seltener ab. Die Ameisensäure kann aus Methylgruppen von Methionin oder Cholin stammen oder von Glycin selbst geliefert werden. Im letzteren Fall werden zwei Moleküle Glycin zur Serinsynthese benötigt. Eines muß zu Ameisensäure und Kohlendioxyd abgebaut werden. Die Ameisensäure wird durch Folsäure wieder auf das andere Glycin übertragen, intermediär entsteht Formylfolsäure. Dabei muß noch ATP zugegen sein.

Es wurde bereits erwähnt, daß Serin zu Colamin (Äthanolamin) decarboxyliert werden kann (215, 216).

Schließlich kann Serin auch in Brenztraubensäure übergeführt werden (217). Wahrscheinlich wird Wasser abgespalten und Aminoacrylsäure gebildet, die sofort in Brenztraubensäure und Ammoniak zerfällt.

Durch diesen Abbau wird der Serinstoffwechsel mit dem Kohlenhydratstoffwechsel und dem Citronensäurecyclus verbunden.



Wenn das Futter junger Ratten kein labiles Methyl enthält, aber Homocystein gegeben wird, dann hören sie auf zu wachsen, ihre Leber wird mit Fett infiltriert (Mangel an Cholin) und ihre Nieren degenerieren hämorrhagisch. Das wird verhindert, wenn dem Futter *Folsäure* und *Vitamin* B_{12} zugelegt werden. Somit scheinen die Vitamine an der Bildung der Methylgruppe bzw. an der Synthese von Methionin und Cholin sowie auch an der Transmethylierung beteiligt zu sein.

Ratten, die auf Folsäuremangel gesetzt sind, können die Methylgruppen von Betain nicht mehr so gut auf Homocystein, Colamin und Guanidinessigsäure übertragen oder ihren Kohlenstoff in Serin einbauen. Auch die Übertragung von Methionin auf Colamin ist erschwert (262). Der Zusammenhang zwischen Folsäure und Transmethylierung ist nicht klar. Im Falle der Synthese des Serins könnte es sein, daß bei Abwesenheit von Folsäure die Methylgruppe nicht mehr zu Formaldehyd und Ameisensäure oxydiert werden kann. Bei Folsäuremangel leidet auch die Purinsynthese, die mit der Transmethylierung indirekt verknüpft sein kann (261). Auch die Reduktion von Formaldehyd und Ameisensäure zu Methyl ist in Abwesenheit von Folsäure gehemmt (261).

In einigen Versuchen an jungen B_{12} frei ernährten Ratten war der Einbau des Ameisensäurekohlenstoffs sowie des α Kohlenstoffs aus Glycin und des β Kohlenstoffs aus Serin in die Methylgruppe von Cholin und Methionin erschwert.

Auch für die Methylierung der Guanidinessigsäure zu Kreatin ist Vitamin B_{12} notwendig (263).

Asparaginsäure COOH–CH_2–$CHNH_2$–COOH

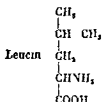
In dem Abschnitt „Umaminierung" wurde bereits das Wesentliche über den Stoffwechsel der Asparaginsäure gesagt, durch Umaminierung mit α Ketoglutarsäure wird sie in Oxalessigsäure übergeführt, die sofort in den Citronensäurecyclus eintreten oder zu Brenztraubensäure decarboxyliert werden kann.

Verschiedene Bacterien (z. B. Escherichia coli) enthalten ein Ferment, die Aspartase, das Asparaginsäure in Fumarsäure und Ammoniak zerlegt (264, 265). Die Fumarsäure kann durch die Fumarase in Äpfelsäure übergeführt oder durch die Succinodehydrogenase zu Bernsteinsäure reduziert werden. Alle drei Dicarbonsäuren sind Glieder des Citronensäurecyclus.

Asparaginsäure (COOH–CH_2–$CHNH_2$–COOH) $\xrightarrow[-NH_3]{\text{Aspartase}}$ Fumarsäure (COOH–CH=CH–COOH)

Fumarsäure $\xrightarrow[+H_2O]{\text{Fumarase}}$ Äpfelsäure (COOH–HCOH–CH_2–COOH)

Fumarsäure $\xrightarrow[+2H]{\text{Succinodehydrogenase}}$ Bernsteinsäure (COOH–CH_2–CH_2–COOH)



Leucin, eine unentbehrliche Aminosäure, wirkt am stärksten ketogen (223). Beim Abbau wird sie wie Valin durch Umaminierung mit α-Ketoglutarsäure, in der Leber auch mit Brenztraubensäure, in α-Ketoisocapronsäure übergeführt (218–220). Leucin kann auch durch die L-Aminosäureoxydase desaminiert werden.

Die α-Ketoisocapronsäure wird zu Isovaleriansäure oxydiert. Nach den Versuchen verschiedener Autoren (224) wird auf dem Weg zu Acetessigsäure ein Mol Kohlendioxyd fixiert. α-Ketoisocapronsäure soll nach der Ansicht dieser Autoren durch oxydative Decarboxylierung in den Coenzym-A-Ester der Isovaleriansäure übergeführt, dieser über Dehydrierung und Wasseranlagerung in das entsprechende β-Oxyderivat umgewandelt werden. An das endständige Methyl soll unter Mitwirkung von ATP Kohlendioxyd angelagert werden. Dann folge eine Spaltung in Acetyl-Coenzym A und Acetessigsäure, deren Carboxylgruppe aus dem fixierten Kohlendioxyd stammen soll. Folgendes wäre das vermutete Abbauschema des Leucins:

$CH_3 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CHNH_2 \cdot COOH$ (mit CH_3 an CH) — Leucin

↓

$CH_3 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ (mit CH_3 an CH) — α-Ketoisocapronsäure

↓ + CoASH

$CH_3 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot SCoA$ (mit CH_3 an CH) — Isovaleryl-CoA

↓ $-H_2$

$CH_3C = CH \cdot CO \cdot SCoA$ (mit CH_3 an C) — β-Methylcrotonyl-CoA

↓ $+H_2O$

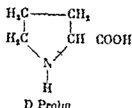
$CH_3C(OH)-CH_2 \cdot CO \cdot SCoA$ (mit CH_3 an C) — β-Oxyisovaleryl-CoA

↓ $+CO_2$, ATP

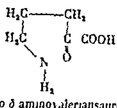
$HOOC \cdot CH_2 \cdot C(OH)(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CO \cdot SCoA$ — β-Oxy-β-methylglutaryl-CoA

↓

$HOOC \cdot CH_2 \cdot C{=}O$ (mit CH_3) $+ CH_3CO \cdot SCoA$ — Acetessigsäure und Acetyl-CoA



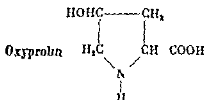
D Prolin



α Keto δ aminovaleriansäure

Die Oxydation verläuft wie bei den anderen D Aminosäuren nur bleibt die Amino gruppe am fünften Kohlenstoffatom hängen und wird nicht als Ammoniak frei

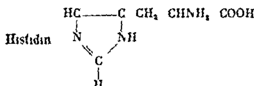
In der Ratte kann Prolin als Vorläufer von Ornithin und damit auch von Arginin dienen (30, 276) *Demnach kann die Ratte Arginin in begrenztem Umfang* synthetisieren aber nicht rasch genug um den Bedarf des Wachstums zu decken Umgekehrt kann Ornithin in Prolin übergehen



Oxyprolin

Verfüttertes markiertes Oxyprolin wird nicht in nennenswertem Umfang in die Körperproteine eingebaut (277) *und großenteils unverändert ausgeschieden* (278) *Wenn dagegen markiertes Prolin verfüttert wird sind auch beträchtliche Mengen* markiertes Oxyprolin in den Gewebsproteinen nachzuweisen *Oxyprolin entsteht somit aus Prolin kann aber nicht mehr in dieses zurückverwandelt werden*

Auch Oxyprolin wird zu Glutaminsäure abgebaut *Leberschnitte sollen es aber in Ketonkörper überführen*



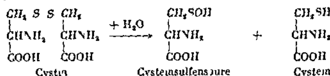
Histidin

Histidin ist für alle Tiere und den jugendlichen Menschen eine unentbehrliche Aminosäure Wenn es in der Nahrung des erwachsenen Menschen fehlt wird zwar sein Stickstoffgleichgewicht nicht gestört *aber es ist noch nicht entschieden ob er es wirklich selbst synthetisieren kann oder ob er es von seinen* Darmbacterien bezieht (20)

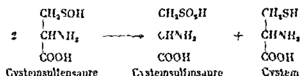
In Fütterungsversuchen an jungen Ratten kann L Histidin durch α Acetylhistidin D Histidin Imidazolmilchsäure und Imidazolbrenztraubensäure vertreten werden Es ist also das Molekülskelett das *von den Ratten nicht synthetisiert werden* kann die Aminogruppe können *sie* einführen

Im normalen Stoffwechsel kann Histidin ziemlich schnell zu Kohlendioxyd Harnstoff und Wasser abgebaut werden (279) Die Stufen die dazwischen auftreten sind vor allem von EDLBACHER und seinen Mitarbeitern aufgeklärt worden (280) Danach wird Histidin durch ein Fermentsystem Histidase das in den Lebern verschiedener Tiere enthalten ist in Glutaminsäure Ameisensäure und zwei Moleküle NH_3 zerlegt

Da beide Aminosäuren so leicht ineinander umgewandelt werden, verläuft ihr Abbau gleich. Cystin wird in der Regel vor der Oxydation der Kohlenstoffkette und des Schwefels in Cystein übergeführt. Es kann aber auch sein, daß Cystin enzymatisch durch Einlagerung von Wasser in Cysteinsulfensäure und Cystein zerlegt wird.



Das schwefelhaltige Endprodukt der Cystinoxydation ist das Sulfat. Meist beginnt die Oxydation an der Sulfhydrylgruppe. Was im ersten Stadium geschieht, steht noch nicht sicher fest. Vermutlich wird Cystein zu Cysteinsulfensäure oxydiert, die rasch in Cysteinsulfinsäure übergeführt wird, vielleicht in der Weise, daß zwei Moleküle Cysteinsulfensäure zu Cysteinsulfinsäure und Cystein dismutieren (227, 228, 229).



Cysteinsulfinsäure wird von tierischen Geweben (Leber von Ratten und Kaninchen) sowie von Bacterien sehr rasch zu Sulfat und Brenztraubensäure, eventuell auch Alanin abgebaut. Teilweise wird sie auch zu Hypotaurin decarboxyliert (230, 231, 232, 233). Die entsprechenden Fermente finden sich in den Mitochondrien der Leberzellen (234). Die Aminogruppe wird durch Transaminierung mit α-Ketoglutarsäure oder Oxalessigsäure entfernt. Die Oxalessigsäure kann durch Fumarsäure oder Äpfelsäure vertreten werden, wenn noch Diphosphorpyridindinucleotid zugegen ist. Der wahrscheinliche Mechanismus ist folgender:



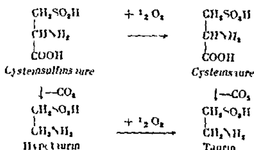
Cysteinsulfinsäure + α-Ketoglutarsäure + ½ O_2 + H_2O ↓



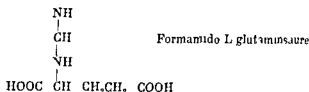
Brenztraubensäure + SO_4 + Glutaminsäure + H^+

Die Brenztraubensäure kann noch mit Glutaminsäure reagieren, wobei Alanin entsteht und die α-Ketoglutarsäure zurückgebildet wird. Daneben existiert die Möglichkeit, daß Cysteinsulfinsäure direkt oxydativ zu Sulfinbrenztraubensäure desaminiert wird (235).

Taurin kann auf zwei Wegen gebildet werden: entweder wird Cysteinsulfinsäure zu Cysteinsäure oxydiert und anschließend decarboxyliert, oder sie wird zu Hypotaurin decarboxyliert und dieses dann zu Taurin oxydiert (236, 237).



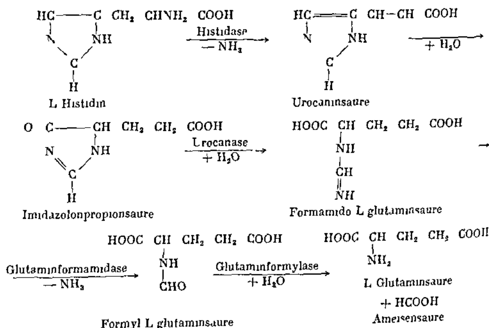
produkt — wahrscheinlich Formamido L glutaminsäure — um, das durch Alkal zu L Glutaminsäure Ameisensaure und Ammoniak hydrolysiert wird



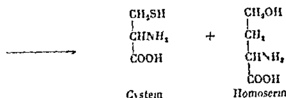
Vermutlich wird vor der Spaltung an die Urocaninsaure Wasser addiert und das entstandene Produkt in Imidazolonpropionsäure umgelagert die noch nicht isoliert wurde Unter dem Einfluß der Urocanase nimmt diese ein zweites Molekul Wasser auf und es entsteht Formamido L Glutaminsäure (287, 288) In Versuchen mit Leberhomogenaten bleibt der Abbau in der Regel auf dieser Stufe stehen vielleicht weil ein zweites System fehlt das den C_1 Korper (Ameisensäure) aufnehmen kann

Extrakte aus Pseudomonas zerlegen Formamido L glutaminsaure stochiometrisch in L Glutaminsäure Ameisensäure und Ammoniak An dieser Phase sind zwei Fermente beteiligt Das erste (Glutaminformamidase) fuhrt die Formamido L glutaminsäure in Formyl L glutaminsäure und Ammoniak uber, und das zweite Glutaminformylase hydrolysiert die Formyl L glutaminsäure zu L Glutaminsaure und Ameisensaure

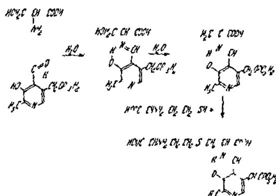
Unter der Voraussetzung daß der Tierkorper ähnlich verfahrt ergibt sich folgendes Schema fur den Abbau des Histidins Fur dieses Schema spricht daß Ratten aus deren Futter die Folsäure entfernt worden war Formamido L glutaminsaure im Harn ausscheiden



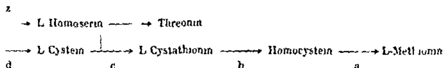
Die Ameisensaure wird von Folsäure gebunden und kann von ihr im Rahmen des C_1 Stoffwechsels fur die Synthese von Serin Purinen und anderen C_1 Acceptoren zur Verfugung gestellt werden



Wahrscheinlich ist Pyridoxalphosphat an dem Vorgang beteiligt. Es soll Serin nach Art einer Schiff'schen Base binden, und noch in dieser Bindung soll Serin dehydratisiert werden. Auf diese Weise wird verhindert, daß die Aminoacrylsäure sofort in Brenztraubensäure und Ammoniak zerfällt. An die Doppelbindung wird dann Homocystein angelagert. Schließlich muß das Pyridoxalphosphat wieder hydrolytisch abgespalten werden (242).



Die Tiere, für die Methionin unentbehrlich ist, können Cystathionin nicht so spalten, daß wieder Homocystein entsteht. Verschiedene Microorganismen aber besitzen die dazu nötigen Fermente, können also umgekehrt aus Cystein und Homoserin Cystathionin aufbauen und in Serin und Homocystein zerlegen. Versuche an Mutanten von Neurospora crassa haben offenbart, daß die einzelnen Stufen auf dem Weg von Cystein zu Methionin von bestimmten Genen (im nachfolgenden Schema durch kleine Buchstaben bezeichnet) beherrscht werden (243).



Fehlt bei einer Mutante eines dieser Gene, dann wird die Reaktionsfolge unterbrochen, und das Produkt der vorausgehenden Stufe häuft sich an, denn mit dem Gen fehlt auch das Ferment, das den Prozeß katalysiert. Wahrscheinlich entstehen die Fermente aus den Genen.

Nach der Ein-Gen-Ein-Ferment-Theorie müßte jedem Ferment ein eigenes Gen entsprechen.

Der Schwefel im Cystein stammt letzten Endes aus anorganischem Sulfat, das in der Hauptsache durch Bacterien zu Schwefelwasserstoff reduziert wird. Dieser wird an Aminoacrylsäure angelagert, wobei dann Cystein gebildet wird. Die Aminoacrylsäure entsteht, wie oben dargetan, aus Serin durch Wasserabspaltung und unter Mitwirkung von Pyridoxalphosphat.

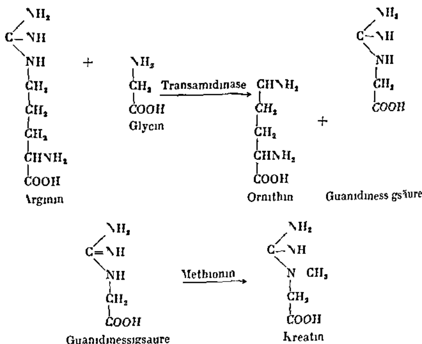
Erwachsene Tiere können ihr Gleichgewicht ohne Arginin aufrecht erhalten, wenn ihr Bedarf an allen anderen Aminosäuren gedeckt ist.

Arginin liefert für die *Synthese des Kreatins* die Amidingruppe. Bei den Wirbellosen übernimmt Arginin selbst die Funktion, die das Kreatin bei den Wirbeltieren ausübt.

Daß die Guanidingruppe des Kreatins teilweise aus dem Arginin stammt, ging aus Versuchen von BORSOOK und DUBNOFF hervor. Sie fütterten verschiedenen Tieren Arginin, das in der Guanidingruppe Deuterium enthielt, und isolierten aus ihrem Harn deuteriumhaltiges Kreatinin *(291)*. Zu dem selben Schluß führten auch Versuche mit Argininsäure, die aus Arginin durch Desaminierung mit salpetriger Säure entsteht (292).

Das Kohlenstoffgerüst und ein Stickstoffatom des Kreatins stammen aus dem Glycin.

In der Niere kommt ein Ferment (Transamidinase) vor, das die Amidingruppe des Arginins auf Glycin überträgt, womit dieses in Guanidinessigsäure übergeht. Letztere wird durch Methionin zu Kreatin methyliert. Aus dem Arginin wird *Ornithin*.

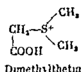


Die Amidingruppe kann auch auf Sarcosin übertragen werden, so daß direkt Kreatin entsteht.

Kreatin kommt in allen Geweben vor, teilweise als Phosphorkreatin, eine Form, in der energiereiches Phosphat gespeichert und bei Bedarf verwendet wird, um andere energiereiche Phosphatverbindungen zu erzeugen, z. B. ADP in ATP überzuführen (S. 93, 94).

Im Harn wird Kreatin nur vor der Pubertät und nach dem Klimakterium ausgeschieden. In der Regel wird es vor der Ausscheidung durch innere Wasserabspaltung in *Kreatinin* umgewandelt.

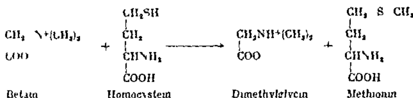
Synthetische Sulfoniumverbindungen können im Wachstumstest an Tieren als Methylspender Methionin vertreten. Nur von einer — Dimethylthetin — sei die Formel angegeben.



Dimethylthetin

In einer ähnlichen Reaktion wird offenbar auch Colamin zu Cholin methyliert, wozu drei Moleküle Methionin benötigt werden. Dasselbe dürfte ferner für die anderen oben erwähnten Methylverbindungen gelten.

Für die *Regeneration* der *Methylgruppe* des Methionins kommen in erster Linie Cholin und Betain in Betracht (251). In Gegenwart von Sauerstoff können nämlich Leberschnitte und -homogenate ein oder zwei Methylgruppen (nicht die dritte) aus Cholin auf Homocystein übertragen. Unter anaeroben Bedingungen wirkt Cholin nicht mehr, sondern nur noch Betain (252, 253). Dieses dürfte somit der eigentliche Donator sein, der aus Cholin durch Oxydation entsteht (S. 628). Die Leber enthält eine Cholinoxydase. Als Zwischenprodukt ist Betainaldehyd anzunehmen (254).



Ob und welche anderen Faktoren hierbei noch mitwirken, ist nicht bekannt.

Sarcosin, das bei der sukzessiven Entmethylierung von Betain entsteht, kann auch aus Glycin und Methionin synthetisiert werden.

Die Methylgruppen des Betains können auch zur Methylierung von Guanidinessigsäure verwendet werden, jedoch nur in Gegenwart von Homocystein. Vielleicht wird intermediär Methionin gebildet.

Die Methylgruppe im Kreatin ist nicht labil und kann nicht mehr zur Synthese von Methionin oder Cholin verwendet werden.

Wie schon kurz angedeutet wurde, kann die *Methylgruppe* im Methionin auch *oxydativ entfernt* werden. Wenn Methionin, das durch ^{14}C in der Methylgruppe markiert ist, an Ratten verfüttert wird, atmen sie ^{14}C-*Kohlendioxyd aus* (255, 256). Ähnliches gilt auch für Cholin. Der Kohlenstoff der Methylgruppen findet sich nicht nur im ausgeatmeten Kohlendioxyd wieder, sondern noch im β-C-Atom des Serins (257). Die Oxydation der Methylgruppe kann also auch bei Formaldehyd und Ameisensäure haltmachen. Diese C_1-Körper können, soweit sie nicht ausgeschieden oder zu Ende oxydiert werden, für Synthesen dienen, z. B. des oben genannten Serins und der Purinnucleotide (S. 532).

Umgekehrt kann die Methylgruppe aus Ameisensäure und Formaldehyd regeneriert werden (258, 259, 260, 261). Der Wasserstoff stammt zum Teil aus dem Wasser der Körperflüssigkeiten. In der Hauptsache stammt das Methyl, das in den Transmethylierungen verwendet wird, aber aus der Nahrung.

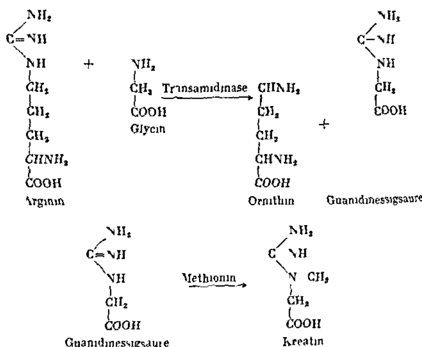
Erwachsene Tiere können ihr Gleichgewicht ohne *Arginin aufrecht* erhalten wenn ihr Bedarf an allen anderen Aminosäuren gedeckt ist

ub

Daß die Guanidingruppe des Kreatins teilweise aus dem Arginin stammt, ging aus Versuchen von BORSOOK *und* DUBNOFF hervor Sie fütterten verschiedenen Tieren *Arginin* das in der Guanidingruppe Deuterium enthielt und isolierten a s h e

Das Kohlenstoffgerüst und ein Stickstoffatom des Kreatins *stammen aus dem* Glycin

In der Niere kommt ein Ferment (Transamidinase) vor, das die Amidingruppe des Arginins auf Glycin überträgt womit dieses in Guanidinessigsäure übergeht Letztere wird durch Methionin zu Kreatin methyliert Aus dem *Arginin* wird *Ornithin*



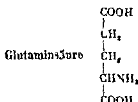
Die Amidingruppe kann auch auf Sarcosin übertragen werden, so daß direkt Kreatin entsteht

Kreatin kommt in allen Geweben vor teilweise als Phosphorkreatin eine Form in der energiereiches Phosphat gespeichert und bei Bedarf verwendet wird um andere energiereiche Phosphatverbindungen zu erzeugen z B ADP in ATP überzuführen (S 93, 94)

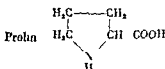
Im Harn wird Kreatin nur vor der Pubertät und nach dem Klimakterium ausgeschieden In der Regel wird es vor der Ausscheidung durch innere Wasserabspaltung in *Kreatinin* umgewandelt

Der Stickstoff der mit der Asparaginsäure einem Tier einverleibt wird steht durch die Umaminierung dem Organismus sehr rasch für die Synthese anderer Aminosäuren zur Verfügung

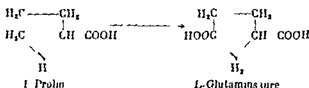
Durch Abspaltung des α Carboxyls geht Asparaginsäure in β Alanin über das in Carnosin Anserin und im Coenzym A vorkommt



Auch die Glutaminsäure wird hauptsächlich durch Umaminierung in α Ketoglutarsäure übergeführt und kann auf diesem Weg sofort in den Citronensäurecyclus eintreten Daß sie in Glutamin übergehen kann wurde ebenfalls bereits besprochen Im Zentralnervensystem spielt die Glutaminsäure eine besondere Rolle Durch Decarboxylierung wird sie in γ Aminobuttersäure übergeführt Außerdem dient sie dazu das Ammoniak zu binden das in der Nervenzelle gebildet wird (266) Vielleicht hilft sie auch die Kaliumionen in die Nervenzellen zu bringen (267 268)



Leber und Nierenschnitte verschiedener Tiere führen L Prolin in Glutaminsäure und diese weiter in α Ketoglutarsäure über (165 269 270 271 272 273) Damit mündet auch der Abbau dieser cyclischen Iminosäure in den Citronensäurestoffwechsel ein

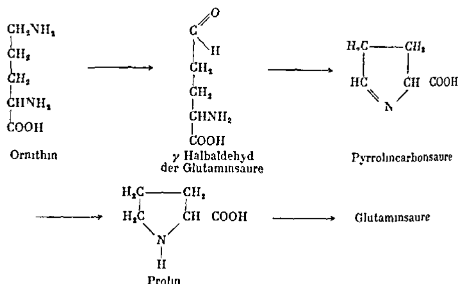


Über die Fermente die an der Überführung des L Prolins in Glutaminsäure beteiligt sind und über die Zwischenstufen die dabei durchlaufen werden ist noch nichts Präzises bekannt Vielleicht wird erst zwischen Kohlenstoffatom 5 und der Iminogruppe dehydriert dann Wasser so angelagert daß an Kohlenstoffatom 5 eine Hydroxylgruppe kommt Diese Hydroxylgruppe konnte noch zur Carbonylgruppe dehydriert und dann der Ring hydrolytisch geöffnet werden

L Prolin kann mit drei Kohlenstoffatomen in Zucker übergehen Vermutlich geschieht das über α Ketoglutarsäure Oxalessigsäure und Brenztraubensäure

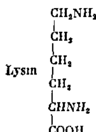
Im Falle des Prolins läßt sich das verschiedene Verhalten der beiden optischen Antipoden einer Aminosäure besonders deutlich demonstrieren D Prolin wird durch die D Aminosäureoxydase zu α Keto δ aminovaleriansäure oxydiert (274, 275 276)

Glutaminsäure entsteht (295) Aus diesem wird durch Ringschluß Pyrrolincarbonsäure, die anschließend zu Prolin reduziert wird Die Glutaminsäure kann nachher aus dem Prolin gebildet werden Möglicherweise wird der γ-Halbaldehyd der Glutaminsäure direkt zu Glutaminsäure oxydiert



Über die Glutaminsäure gewinnt somit auch das Ornithin Anschluß an den Citronensäurecyclus und kann auf diesem Weg drei seiner Kohlenstoffatome in Zucker überführen

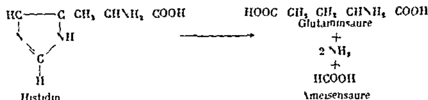
Bei der Cystinurie wird manchmal Putrescin, das Decarboxylierungsprodukt des Ornithins, ausgeschieden Wahrscheinlich entstammt es der Darmfäulnis (S 413)



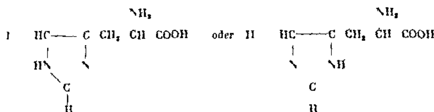
L-Lysin ist für alle daraufhin untersuchten Tiere unentbehrlich und kann durch D-Lysin nicht vertreten werden *Es tauscht seinen α Stickstoff nicht mit anderen*

α Ketoderivat des ε substituierten Lysins übertragen

Leberhomogenate können sehr kleine Mengen von *Lysin* durch *Desaminierung* der ε Aminogruppe in α-Aminoadipinsäure umwandeln und darüber hinaus über



Die Glutaminsäure stammt aus der Seitenkette und den beiden oberen Kohlenstoffatomen des Imidazolringes. Es ist aber nicht ohne weiteres anzunehmen, daß die α-Aminogruppe des Alaninrestes zu der der Glutaminsäure wird. Wäre das der Fall, dann mußten die beiden Moleküle Ammoniak aus dem Ring hervorgehen. Es kann ebenso gut sein, daß die α-Aminogruppe als Ammoniak abgespalten wird, dann ginge nur eines der beiden Stickstoffatome des Imidazolringes (das linke) in Ammoniak über und das andere würde zur α-Aminogruppe der Glutaminsäure. Die Carboxylgruppe des Histidins würde dann nicht zur α-, sondern zur γ-Carboxylgruppe der Glutaminsäure. Die beiden Möglichkeiten sind in den folgenden Formeln schematisch wiedergegeben (281).



Die Veranlassung, die zweite Möglichkeit anzunehmen, ergab sich aus der Beobachtung verschiedener Autoren, daß Hunde gelegentlich *Urocaninsäure* ausscheiden, wenn ihnen Histidin gefüttert wird (282, 283, 284, 285). Urocaninsäure ist Imidazolacrylsäure (286).

Urocaninsäure entsteht dadurch, daß Ammoniak ohne Oxydation aus Histidin abgespalten wird. Sie wird durch Leberbrei ebenfalls in Glutaminsäure übergeführt (280), wobei nur ein Molekül Ammoniak und ebenfalls ein Molekül Ameisensäure entstehen.

Die Entscheidung über die
d monas fluorescens Kulturen
und Ameisensäure abbauen (28
der Aminogruppe oder in dem γ- oder δ-Stickstoff ^{15}N enthielt, so war in der Aminogruppe der Glutaminsäure nur dann ^{15}N nachzuweisen, wenn der γ-Stickstoff des Histidins markiert war. ^{15}N in der α-Aminogruppe oder im δ-Stickstoff fand sich im Ammoniak wieder. Entsprechende Ergebnisse erbrachten Versuche mit Urocaninsäure, die ^{15}N in γ- und δ-Stellung hatten.

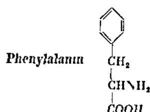
Somit ist die Urocaninsäure das erste Produkt des Histidinabbaus. Die Annahme II gibt den tatsächlichen Verlauf des Histidinabbaus wieder.

Die Histidase, worunter Edlbacher das ganze am Abbau des Histidins beteiligte Fermentsystem der Leber verstand, bezeichnet jetzt nur noch das Ferment, welches die Desaminierung des Histidins zu Urocaninsäure katalysiert. Ein zweites Ferment, die Urocanase (281, 287, 288), wandelt die Urocaninsäure in ein Zwischen

säure wirken als Antagonisten zu Lysin, hemmen das Wachstum und die Neubildung von Hämoglobin (306)

Neurospora kann Lysin aus α *Aminoadipinsäure synthetisieren, dagegen* nicht aus Pipecolinsäure Dieser Pilz kann auch D Lysin verwerten (307)

Escherichia coli stellt Lysin aus α, ε Diaminopimelinsäure dar (HOOC CHNH₂ $(CH_2)_3$ CHNH₂ COOH) *Diese Diaminodicarbonsäure* kommt in vielen Bacterien vor (308, 309, 310 311) Vielleicht können die Bacterien die Lysinsynthese schon bei der Asparaginsäure beginnen (312)

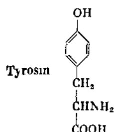


Phenylalanin ist für die meisten Tiere unentbehrlich, da sie offenbar den Benzol ring nicht aufbauen können Abgebaut wird es erst nach Oxydation zu Tyrosin

Daß Phenylalanin in Tyrosin übergeht, wurde schon von EMBDEN auf Grund von Versuchen an künstlich durchbluteter Leber geschlossen (313), doch bildet Leberbrei aus Phenylalanin nicht so viel Tyrosin daß dieses mit der Millon Reaktion nachgewiesen werden konnte *(314) Den endgültigen Beweis für die Umwandlung lieferten* UDENFRIEND und MITOMA (315) In der Leber der Tiere (und ausschließlich in ihr) findet sich ein hydroxylierendes Enzymsystem, das spezifisch Phenylalanin in *Tyrosin überführt Es besteht aus mindestens zwei Fermenten Als Cofaktoren wirken* Diphosphorpyridindinucleotid, ein Aldehyd (nicht Formaldehyd) und Ferroionen mit Ferner ist Sauerstoff notwendig, der durch einen Farbstoff ersetzt werden kann *(316) Im einzelnen ist der Vorgang noch nicht geklärt*

Eine Form von Schwachsinn die *Oligophrenia phenylpyruvica* (S 444), ist dadurch gekennzeichnet daß Phenylalanin im Blut vermehrt ist und neben Phenylbrenztraubensäure *Phenylmilchsäure und Phenylessigsäure im Harn ausgeschieden* wird (317 318) Hier fehlt das hydroxylierende Enzymsystem in der Leber (319) Welche Beziehung es zu der Funktion des Gehirns haben könnte, entzieht sich noch unserer Kenntnis

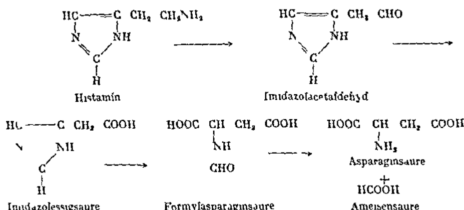
Wenn Phenylalanin nicht in Tyrosin umgewandelt wird, dann kann es nicht abgebaut sondern nur zu Phenylbrenztraubensäure desaminiert werden, die entweder zu Phenylmilchsäure reduziert oder zu Phenylessigsäure oxydiert wird

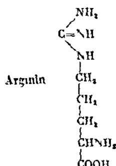


Tyrosin ist entbehrlich und durch *Phenylalanin ersetzbar* Es gehört zu den ketoplastischen Aminosäuren und ist die Muttersubstanz des Melanins, sowie der Hormone der Schilddrüse und des Nebennierenmarkes

Durch Desaminierung und Transaminierung kann Histidin in Imidazolbrenztraubensäure übergeführt und diese zu Imidazolmilchsäure reduziert werden

Schließlich wird Histidin noch zu *Histamin* decarboxyliert Das entsprechende Ferment findet sich in tierischen, pflanzlichen und Bacterienzellen Durch die Histaminase, die vielleicht mit der Diaminoxydase identisch ist wird es wahrscheinlich über Imidazolacetaldehyd zu Imidazolessigsäure abgebaut Diese kann zu Formylasparaginsäure und Ammoniak oxydiert werden Jene wird schließlich zu Ameisensäure und Asparaginsäure hydrolysiert (289)





Die Bedeutung die dem Arginin bei der Bildung des Harnstoffs zukommt, wurde bereits dargestellt

Arginin muß in dem Futter von jungen Ratten enthalten sein, wenn sie optimal wachsen sollen Sie können Arginin zwar synthetisieren, aber, gemessen an dem Bedürfnis des Wachstums, viel zu langsam Arginin wird zum Aufbau der Organeiweiße, von denen es in keinem fehlt, und für die Synthese des Kreatins und eventuell der anderen Guanidinderivate benötigt Enthält das Futter zu wenig Arginin dann konkurrieren die verschiedenen Bedürfnisse miteinander Unter diesen Bedingungen wachsen z B junge Hühner schlecht und bilden ihr Federkleid nur mangelhaft aus Legt man dem Futter Kreatin zu, dann wachsen sie besser und die Federn werden normal ausgebildet weil das verfügbare Arginin nur noch für die Eiweißsynthese verwendet zu werden braucht (290)

Psychose sich bessert, gewinnt auch die Leber ihre Funktionstüchtigkeit gemessen an der Prüfung mit p Oxyphenylbrenztraubensäure, zurück

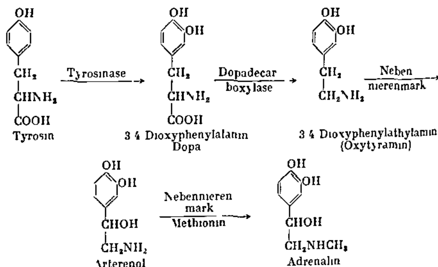
Bei schweren Leberkrankheiten kommt es vor, daß die verabreichte p Oxyphenylbrenztraubensäure in Phenol und Brenztraubensäure gespalten wird und beide im Harn vermehrt ausgeschieden werden (339)

Bildung von Adrenalin und braunen Pigmenten

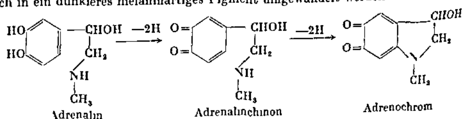
Die *Bildung des Adrenalins* beginnt mit der Oxydation des Phenylalanins zu Tyrosin in der Leber Phenylalanin, das mit Tritium (^3H) im Ring und mit ^{14}C in der Carboxylgruppe markiert ist, wird von der Ratte in ^3H markiertes Adrenalin umgewandelt (340)

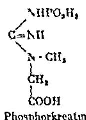
Tyrosin wird zuerst durch Tyrosinase, eine kupferhaltige Oxydase, zu 3 4 Dioxyphenylalanin („Dopa") oxydiert (341) das auch in jenem ersten Fall von Tyrosinose ausgeschieden wurde (S 437) Dopa wird durch eine besondere „*Dopadecarboxylase*" die in verschiedenen tierischen Geweben (z B Niere), aber nicht im Nebennieren

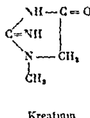
kette eingeführt wird ist nicht sicher bekannt Sehr wahrscheinlich entsteht zuerst Arterenol das schließlich mit Hilfe von Methionin zu Adrenalin methyliert wird Die einzelnen Reaktionen folgen einander wahrscheinlich nach diesem Schema



Adrenalin wird durch Cytochrom (vielleicht auch durch Tyrosinase) über das entsprechende Chinon zu *Adrenochrom* einem roten Farbstoff, dehydriert Letzteres kann noch in ein dunkleres melaninartiges Pigment umgewandelt werden



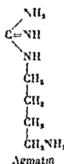

Phosphorkreatin

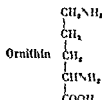

Kreatinin

Bei manchen Muskelkrankheiten (z. B. der pseudohypertrophischen Muskeldystrophie) wird vermehrt Kreatin ausgeschieden. Das Kreatin scheint in den Muskeln seine Aufgabe nicht erfüllen zu können und deswegen nicht zurückgehalten zu werden. An solchen Kranken können Substanzen auf ihre Fähigkeit, Kreatin zu bilden, geprüft werden.

Wenn Arginin gelegentlich einmal zur α-Ketosäure desaminiert werden sollte, dann könnte durch weiteren Abbau dieser Ketosäure (Decarboxylierung und β-Oxydation der Guanidinbuttersäure) Guanidinessigsäure direkt aus dem Arginin entstehen und dann zu Kreatin methyliert werden.

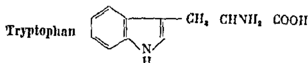
Arginin kann zu Agmatin decarboxyliert werden. Diese Base wurde zwar in tierischem Material (Heringstestikel) entdeckt, aber es ist zweifelhaft, ob tierische Gewebe die Fermente besitzen, Arginin zu decarboxylieren. Durch Diaminoxydase wird es zu Guanidinbuttersäure oxydiert.


Agmatin



Ornithin ist kein Eiweißbaustein, entsteht aber regelmäßig bei der bereits besprochenen Kreatin- und Harnstoffsynthese. Zum größten Teil dürfte es wieder in Arginin zurückverwandelt werden. Im diabetischen Organismus können drei seiner fünf Kohlenstoffatome in Zucker übergehen. Die Vögel benutzen es zur Entgiftung der Benzoesäure und bilden Ornithursäure.

Ornithin, das durch stabil gebundenes Deuterium markiert ist, wird von Mäusen in Prolin und Glutaminsäure übergeführt (293, 294), wobei der γ-Halbaldehyd der



Tryptophan

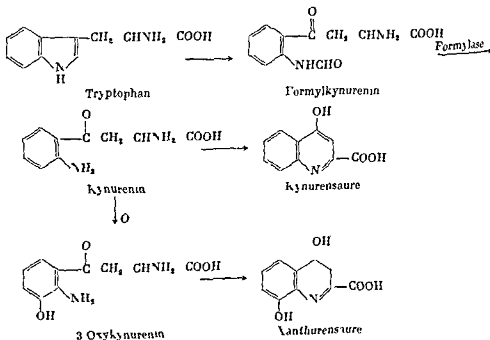
Tryptophan ist eine Aminosäure deren Unentbehrlichkeit mit am längsten bekannt ist Seine Reaktionen reichen in die verschiedensten Gebiete des Stoffwechsels hinein Es kann auf mehrerlei Weise abgebaut werden

Tryptophanase, ein Pyridoxalphosphatenzym spaltet Tryptophan in *Indol Brenztraubensäure und Ammoniak Auch bei anderen Abbauweisen bleibt der Indol*ring erhalten wenn z B Auxin (Indolessigsäure) oder Serotonin gebildet wird

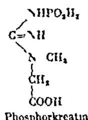
beiden Chinolinderivaten führt, wurde in seiner Grundrichtung von KOTAKE aufgefunden (346, 347) Nun hat sich herausgestellt, daß dieser Weg nur ein Zweig von mehreren ist die von der Spaltung des Indolringes aus abgehen Andere Zweige sind die Bildung von Nicotinsäure und von Pigmenten

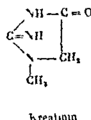
Das erste Produkt, das bei der Einwirkung von Fermentpräparaten aus Säugetierleber auf Tryptophan nachgewiesen wurde, ist Formylkynurenin (348) Voraus geht eine Oxydation die noch nicht geklärt ist Bei ihr werden zwei Sauerstoffatome eingeführt Vielleicht wirken eine Oxydase und eine Peroxydase zusammen Formylkynurenin wird durch eine *Formylase* zu *Kynurenin* und Ameisensäure *hydrolysiert* (348)

Kynurenin ist gelb und gibt die Diazoreaktion Vielleicht ist es die Ursache der positiven Diazoreaktion im Harn bei Infektionskrankheiten



Tryptophan — Formylkynurenin — Kynurenin — Kynurensäure — 3 Oxykynurenin — Xanthurensäure

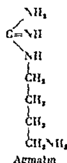

Phosphorkreatin

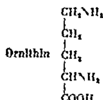

Kreatinin

Bei manchen Muskelkrankheiten (z B der pseudohypertrophischen Muskeldystrophie) wird vermehrt Kreatin ausgeschieden Das Kreatin scheint in den Muskeln seine Aufgabe nicht erfüllen zu können und deswegen nicht zurückgehalten zu werden An solchen Kranken konnen Substanzen auf ihre Fähigkeit, Kreatin zu bilden, geprüft werden

Wenn Arginin gelegentlich einmal zur α Ketosäure desaminiert werden sollte, dann konnte durch weiteren Abbau dieser Ketosäure (Decarboxylierung und β Oxydation der Guanidinbuttersäure) Guanidinessigsäure direkt aus dem Arginin entstehen und dann zu Kreatin methyliert werden

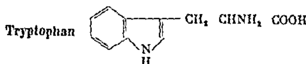
Arginin kann zu Agmatin decarboxyliert werden Diese Base wurde zwar in tierischem Material (Heringstestikel) entdeckt aber es ist zweifelhaft, ob tierische Gewebe die Fermente besitzen, Arginin zu decarboxylieren Durch Diaminoxydase wird es zu Guanidinbuttersäure oxydiert


Agmatin



Ornithin ist kein Eiweißbaustein entsteht aber regelmäßig bei der bereits besprochenen Kreatin und Harnstoffsynthese Zum größten Teil dürfte es wieder in Arginin zurückverwandelt werden Im diabetischen Organismus können drei seiner fünf Kohlenstoffatome in Zucker übergehen Die Vögel benutzen es zur Entgiftung der Benzoesäure und bilden Ornithursäure

Ornithin das durch stabil g l undenes D uterium markiert ist wird von Mäusen in Prolin und Glutaminsäure übergeführt (293, 294) wobei der γ Halbaldehyd der



Tryptophan ist eine Aminosäure deren Unentbehrlichkeit mit am längsten bekannt ist Seine Reaktionen reichen in die verschiedensten Gebiete des Stoffwechsels hinein Es kann auf mehrerlei Weise abgebaut werden

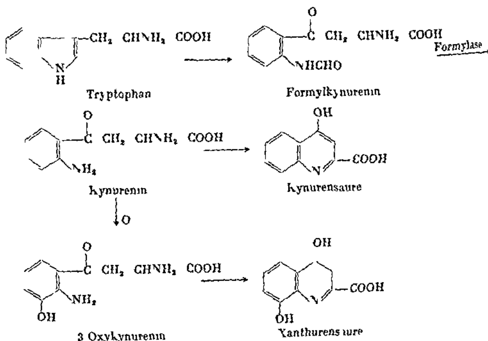
Tryptophanase, ein Pyridoxalphosphatenzym, spaltet Tryptophan in Indol Brenztraubensäure und Ammoniak Auch bei anderen Abbauweisen bleibt der Indolring erhalten wenn z B Auxin (Indolessigsäure) oder Serotonin gebildet wird

[illegible]

neben entsteht auch Xanthurensäure Der Weg, der vom Tryptophan zu diesen beiden Chinolinderivaten führt wurde in seiner Grundrichtung von KOTAKE aufgefunden (346 347) Nun hat sich herausgestellt daß dieser Weg nur ein Zweig von mehreren ist die von der Spaltung des Indolringes aus abgehen Andere Zweige sind die Bildung von Nicotinsäure und von Pigmenten

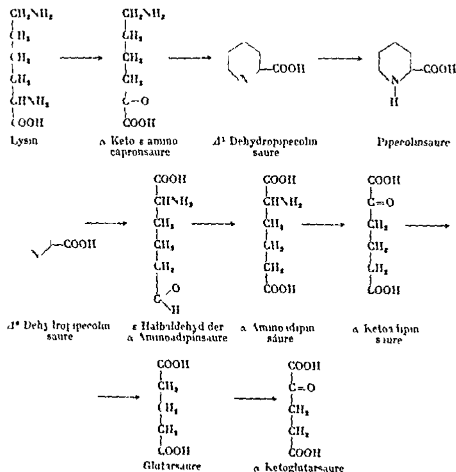
Das erste Produkt das bei der Einwirkung von Fermentpräparaten aus Säugetierleber auf Tryptophan nachgewiesen wurde, ist Formylkynurenin (348) Voraus geht eine Oxydation die noch nicht geklärt ist Bei ihr werden zwei Sauerstoffatome eingeführt Vielleicht wirken eine Oxydase und eine Peroxydase zusammen Formylkynurenin wird durch eine Formylase zu *Kynurenin* und Ameisensäure hydrolysiert (348)

Kynurenin ist gelb und gibt die Diazoreaktion Vielleicht ist es die Ursache der positiven Diazoreaktion im Harn bei Infektionskrankheiten



α-Ketoadipinsäure zu Glutarsäure abbauen, ein Weg, auf dem Stickstoff und Kohlenstoff dieser trägen Aminosäure in den Stoffwechsel gebracht werden könnten (298, 299, 300).

Nach späteren Versuchen mit pflanzlichen Geweben und Rattenlebern entsteht die α-Aminoadipinsäure nicht durch ε-Desaminierung, sondern über ein cyclisches Zwischenprodukt, die Pipecolinsäure (301, 302). Wenn Lysin in ε-Stellung durch ^{14}C oder ^{15}N markiert und Ratten verfüttert wird, so findet man die beiden Isotopen in der Pipecolinsäure wieder. ^{15}N in der α-Aminogruppe tritt dagegen in keinem Zwischenprodukt und in keiner anderen Aminosäure wieder auf. Sie muß also abgespalten und als Harnstoff ausgeschieden werden. Wahrscheinlich wird sie oxydativ entfernt und α-Keto-ε-aminocapronsäure gebildet, die dann in Pipecolinsäure übergeht. In Neurospora wird Lysin durch L-Aminosäureoxydase zu α-Keto-ε-aminocapronsäure oxydiert. ROTHSTEIN und MILLER haben folgendes Schema für den Abbau des Lysins aufgestellt (303, 304, 305).

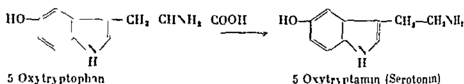


Der Vorgang ist im Tierkörper nicht reversibel und die Zwischenprodukte können Lysin in der Nahrung nicht ersetzen. α-Aminoadipinsäure und α-Amino-ε-oxycapron-

Kynurenin ist auch die Muttersubstanz des gelben Augenpigmentes der Schmeißfliege und anderer Insekten (363)

Tryptophan scheint im Tierkorper nicht decarboxyliert zu werden sondern erst nachdem es zu 5 Oxytryptophan oxydiert worden ist Dann entsteht 5 Oxytryptamin, auch *Serotonin* genannt das im Serum vorkommt und in den Zellen im Grund der Dunndarmkrypten gebildet wird

Schnitte von Meerschweinchen und Rattenorganen konnen Tryptophan zu 5 Oxytryptophan oxydieren In verschiedenen tierischen Geweben existiert eine Decarboxylase die spezifisch auf diese Aminosaure eingestellt ist (364) Das Methylierungsprodukt des Serotonins (Nor Bufotenin) kommt im Krotengift vor

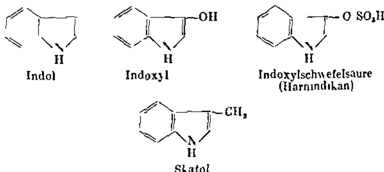


5 Oxytryptophan 5 Oxytryptamin (Serotonin)

Das *Indol* der Darmfaulnis entsteht wie bereits erwahnt, durch die Tryptophanase der Colibacterien die Tryptophan in Indol Brenztraubensaure und Ammoniak zerlegt Es wird wahrscheinlich in der Darmwand, spätestens in der Leber zu Indoxyl oxydiert und mit Schwefelsaure verestert Indoxylschwefelsaure ist das bekannte *Harnindikan*

Indol kommt im Serum vor und wird auch im Harn ausgeschieden Es ist fur die Aldehydreaktion verantwortlich die normaler Harn beim Erwarmen gibt

Skatol entsteht ebenfalls bei der Darmfaulnis wie ist noch nicht geklart



Indol Indoxyl Indoxylschwefelsaure (Harnindikan)

Skatol

Ausscheidung der Aminosäuren im Harn

Es ist schon lange bekannt daß kleine Mengen von Aminosauren regelmäßig im Harn vorkommen Mit den neuen empfindlichen Methoden gelang es diesen Verlust an brauchbarem Material genauer zu erfassen Ungefahr 1,1 g freie Aminosäuren werden taglich ausgeschieden Das entspricht etwa 180 mg Stickstoff bzw 1 2% des gesamten Harnstickstoffs Daneben werden noch etwa 2 g gebundene Aminosäuren ausgeschieden *so daß der gesamte Stickstoffverlust durch* Aminosäurenausscheidung 500 mg/Tag betragt

Fur die freien Aminosäuren im Tagesharn *erwachsener Manner* wurden folgende Mittelwerte gefunden (Tab 68)

Die ersten Anhaltspunkte für den Abbau des Tyrosins gewann man aus der Analyse der *Alkaptonurie*, einer vererbbaren Stoffwechselstörung, bei der Homogentisinsäure (Hydrochinonessigsäure) ausgeschieden wird. Solche Harne färben sich beim Stehen an der Luft dunkel, wenn sie infolge bacterieller Zersetzung durch Ammoniak alkalisch werden. Als Hydrochinonderivat wird die Homogentisinsäure durch den Luftsauerstoff zu einem braunen chinonartigen Farbstoff oxydiert. Wenn Personen mit Alkaptonurie Tyrosin oder Phenylalanin verabreicht wird, steigt die Ausscheidung der Homogentisinsäure an.

Für den Weg, der von den beiden aromatischen Aminosäuren zur Homogentisinsäure führt, hat O. NEUBAUER (320) ein Schema aufgestellt, das im wesentlichen auch heute noch gilt. Phenylalanin soll zuerst zu Tyrosin oxydiert und dieses zu p-Oxyphenylbrenztraubensäure desaminiert werden. Der Brenztraubensäurerest kann leicht zum Essigsäurerest decarboxyliert und oxydiert werden. Normalerweise wandert die Seitenkette aber, ehe sie verkürzt wird. Das geschieht unter gleichzeitiger Einführung einer zweiten Hydroxylgruppe in p-Stellung zur ersten. Die Wanderung ist die Voraussetzung zur Aufspaltung des Benzolringes. Kann die Seitenkette aus irgendeinem Grunde nicht wandern, dann kann die p-Oxyphenylbrenztraubensäure (wie die Phenylbrenztraubensäure) nicht abgebaut, sondern nur noch zu p-Oxyphenylessigsäure decarboxyliert und oxydiert werden.

Wenn die Seitenkette gewandert und verkürzt ist, wird die entstandene Homogentisinsäure unter Öffnung des Ringes in Acetessigsäure und Fumarsäure übergeführt. Diese letzte Reaktion kann der Alkaptonuriker nicht mehr bewältigen, weil ihm die entsprechenden Fermente fehlen.

Versuche mit Leberbrei, -schnitten und -homogenaten an markiertem und nicht markiertem Phenylalanin und Tyrosin haben in den letzten fünfzehn Jahren das Neubauersche Schema durch verschiedene Einzelheiten ergänzt.

Leberpräparationen wirken auf die beiden optischen Antipoden verschieden. D-Tyrosin wird rasch durch die D-Aminosäureoxydase oxydativ desaminiert und die entsprechende Menge Ammoniak bzw. Harnstoff gebildet. L-Tyrosin wird etwas langsamer oxydiert, aber kein oder nur ein Bruchteil des zu erwartenden Ammoniaks und Harnstoffs ist nachzuweisen. Beide Formen werden schließlich zu Millon-negativen Produkten abgebaut (321, 322, 323).

Im Leberbrei wird L-Tyrosin durch Umaminierung mit Brenztraubensäure desaminiert. Dafür spricht, daß beim Tyrosinabbau im Leberbrei regelmäßig Alanin nachgewiesen werden kann und daß der Abbau, wenn man noch Brenztraubensäure zusetzt, rascher und vollständiger erfolgt. Zugefügte α-Ketoglutarsäure kann ebenfalls die Aminogruppe aufnehmen und wirkt sogar noch schneller als Brenztraubensäure; Oxalessigsäure ist fast ebenso wirksam (324, 325).

Die verbrauchte Brenztraubensäure wird später wieder regeneriert, wahrscheinlich aus Abbauprodukten des Tyrosins (324).

Auch in der Niere kann Tyrosin durch Umaminierung desaminiert werden. Hier nimmt Glutaminsäure die Aminogruppe auf und geht in Glutamin über (324).

Durch die Umaminierung muß aus dem Tyrosin p-Oxyphenylbrenztraubensäure entstehen. Sie kann aber nur bei Mangel an Ascorbinsäure eindeutig nachgewiesen werden (324). In Gegenwart des Vitamins wird sie gleich weiter abgebaut.

Mit Beginn der Oxydation wandert die Seitenkette und setzt auch die Decarboxylierung ein. Wahrscheinlich geschieht das, solange die Brenztraubensäure noch an die Aminogruppe des Tyrosins gebunden ist.

Tabelle 69 *Peptidgebundene Aminosäuren im Harn Gesunder* (mg/24 Stunden) nach MÜTING (366)

	20 Männer			20 Frauen			Literaturwerte
	Bereich	Mittelwert	α Amino-N errechnet	Bereich	Mittelwert	α Amino N errechnet	
Asparaginsäure	85—202	141	14,80	92—207	149	15,64	192—251
Glutaminsäure	180—561	313	29,73	217—614	428	40,66	470—640
Lysin	84—181	132	12,67	79—176	134	12,86	35—166
Arginin	21—49	31	2,54	20—50	31	2,54	20—94
Histidin	42—119	85	7,65	38—117	72	6,48	33—130
Tyrosin	12—26	17	1,31	13—28	24	1,85	15—57
Tryptophan	19—54	36	2,47	21—55	40	2,74	11—86
Phenylalanin	0—25	12	1,04	0—26	10	0,85	0—20
Oxyprolin	0	0	—	0	0	—	—
Prolin	36—107	80	9,76	28—94	65	7,80	67—94
Cystin	77—154	110	12,87	65—132	90	10,53	88—200
Methionin	217—510	365	34,31	198—482	338	31,77	247—494
Leucin	39—94	67	7,30	34—87	58	6,32	24—83
Isoleucin	7—26	18	1,96	6—29	21	2,29	0—25
Valin	98—172	144	17,28	82—158	144	13,68	22—40
Glycin	190—361	271	50,78	157—318	229	42,62	309—714
Alanin	115—198	162	25,43	121—201	178	27,95	81—142
Serin	97—177	139	18,07	105—212	170	22,61	70—206
Threonin	55—134	98	10,78	61—145	107	12,31	45—90
Taurin	0	0	—	0	0	—	0—13
Summe		2221	260,75		2288	261,50	
Amino N (nach MOORE und STEIN bestimmt)			271,1			275,2	

In der *Schwangerschaft* werden mehr Aminosäuren ausgeschieden Vor allem nehmen Threonin und Histidin zu Letzteres erreicht ein Maximum im vierten Monat und hält sich dann auf dem gleichen Niveau bis zur Geburt Threonin nimmt gleichmäßig während der Schwangerschaft zu Wenn die Milch secerniert wird, werden wieder weniger Aminosäuren ausgeschieden

Viele *Krankheiten* beeinflussen die Mischung der freien Aminosäuren qualitativ und quantitativ Eine Störung im intermediären Stoffwechsel kann zur Folge haben, daß die Konzentration einer oder einiger Aminosäuren im Plasma so weit ansteigt, daß es zu deutlicher Aminoacidurie kommt

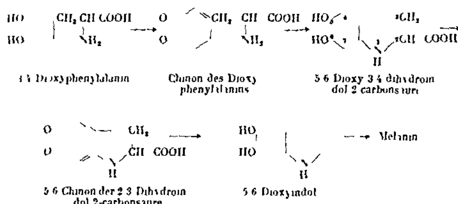
Zu diesen „*Überlauf*"- *oder prärenalen Aminoacidurien* gehören die vermehrte Phenylalaninausscheidung bei der bereits besprochenen Oligophrenia phenylpyruvica (S 434) und die Aminoacidurie bei schweren Leberkrankheiten

Bei der Phenylketonurie steigt der Gehalt des Plasmas und des Liquor cerebrospinalis an Phenylalanin auf 15—60 mg% an Die Konzentration der anderen Aminosäuren bleibt dagegen normal Im Harn werden täglich 100—300 mg ausgeschieden

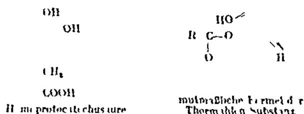
Da die *Leber* am meisten Aminosäuren umsetzt, ist zu erwarten, daß mehr ausgeschieden werden, wenn sie krank ist Allerdings müssen erhebliche Teile der Leber ausgeschaltet sein, d [illegible] weil das Organ eine große Leistungsreserve bes[illegible] on einem Patienten zum andern [illegible] parallel Am

Fast alle Tiere mit Ausnahme der Albinos enthalten in ihrer Haut das braune Pigment *Melanin*. Bei der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht wird es in der menschlichen Haut vermehrt gebildet. Es entsteht in den bösartigen Melanosarcomen und wird von Patienten mit diesen Tumoren im Harn ausgeschieden. Der Tintenfisch stößt es aus, um sich vor seinen Verfolgern zu verbergen.

Zunächst wird das Tyrosin wieder durch Tyrosinase in 3,4-Dioxyphenylalanin umgewandelt. Dieses wird zum 3,4-Chinon des Phenylalanins dehydriert. Dann schließt sich ein Ring zwischen der Aminogruppe der Seitenkette und dem Kohlenstoffatom 6 des Benzolringes, gleichzeitig werden die beiden doppelt gebundenen Sauerstoffatome wieder zu Hydroxylgruppen reduziert. Es entsteht die 5,6-Dioxy-2,3-dihydroindol-2-carbonsäure. Sie wird wieder zu einem rot gefärbten Orthochinon, dem 5,6-Chinon der 2,3-Dihydroindol-2-carbonsäure (auch Hallachrom genannt) oxydiert. Durch Decarboxylierung wird 5,6-Dioxyindol gebildet (342). Wie aus diesem dann schließlich das Melanin entsteht, ist noch nicht bekannt, vielleicht dadurch, daß das 5,6-Dioxyindol zum Indol-5,6-chinon oxydiert und dieses dann polymerisiert wird (343).



Bei der *Melanurie*, welche die Melanosarcome meist begleitet, werden im Harn Melanogene ausgeschieden, die bei alkalischer Reaktion an der Luft in dunkelbraune Farbstoffe übergehen. Eines davon ist die Homoprotocatechusäure (Brenzkatechinessigsäure). Daneben kommen drei papierchromatographisch nachweisbare Chromogene vor, die 5,6-Dioxyindolderivate sind und die *Thormählensche Reaktion* (Blaufärbung mit Nitroprussidnatrium) geben. Bei einem von ihnen ist eine der beiden Hydroxylgruppen verestert, vermutlich mit einem Dipeptid aus Glutamin und Glutaminsäure (344).



man alle Aminosäuren in einem Arbeitsgang trennen. Harn, eiweißfreies Serumfiltrat, enteiweißte Gewebsextrakte und Eiweißhydrolysate werden auf die Säule gegeben. Sowie sie in das Harz eingesickert sind, werden Puffer mit verschiedenen pH-Werten auf die Säule gebracht und der Durchlauf mittels eines Fraktionssammlers in verschiedenen Reagensgläsern aufgefangen. In jedem Reagensglas werden die Aminosäuren mit der Ninhydrinreaktion (375) quantitativ bestimmt. Die Ergebnisse werden in eine Kurve eingetragen. Jeder Gipfel entspricht einer bestimmten Aminosäure. Werden die entsprechenden Flächen integriert, so erhält man die Menge der einzelnen Aminosäuren. Die genaue Vorschrift findet man in den Arbeiten von MOORE und STEIN.

Die *Papierchromatographie* (376, 377, 378, 379) ist einfacher auszuführen, gibt aber nur qualitative oder semiquantitative Resultate. Ein oder mehrere Tropfen der zu untersuchenden Flüssigkeit werden in der Nähe der linken unteren Ecke eines Bogens Filtrierpapier aufgetragen. Nach Trocknung läßt man das Papier ein mit Wasser gesättigtes organisches Lösungsmittel (z. B. Butanol-Eisessig-Wasser) in absteigender oder aufsteigender Richtung aufsaugen. Die Aminosäuren werden von dem Lösungsmittel aus der Auftragstelle verschieden weit mitgenommen. Jede bleibt an einem für sie charakteristischen Platz liegen, den man durch Anfärben mit Ninhydrin findet. 1 γ Glycin gibt noch einen deutlich sichtbaren Fleck. In nur einem Lösungsmittelgemisch können zwei Aminosäuren an derselben Stelle liegen bleiben. Dann läßt man ein anderes Lösungsmittel (z. B. wassergesättigtes Phenol) senkrecht zur ersten Richtung in dem Papier auf- oder absteigen (zweidimensionales Chromatogramm). Als Beispiel diene ein zweidimensionales Papierchromatogramm des Clupeins (Abb. 72). Genaue Vorschriften findet man in den Monographien von CRAMER und TURBA sowie in den Originalarbeiten.

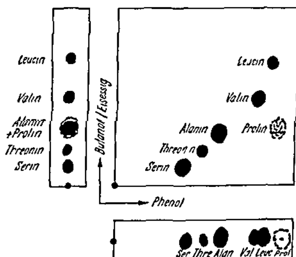
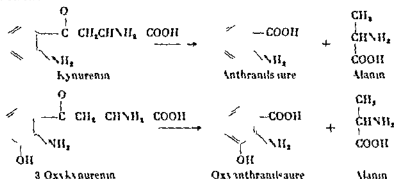


Abb. 72. *Zweidimensionales Papierchromatogramm der Aminosäuren des Clupeins.* Um die bessere Auflösung durch das zweidimensionale Chromatogramm zu zeigen, sind die eindimensionalen der beiden angewandten Lösungsmittel ebenfalls dargestellt.

Kynurenin wurde zuerst von KOTAKE aufgefunden, seine endgultige Konstitution aber von BUTENANDT und Mitarbeitern geklärt (349) Es kann auf verschiedene

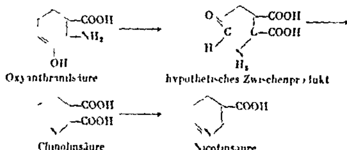
Indolstickstoff

Kynurenin kann auch zu Anthranilsäure und Alanin hydrolysiert werden (353, 354, 355, 356) Das zugehorige Ferment, die Kynureninase, braucht Pyridoxalphosphat als Coferment (357, 358) Analog wird 3 Oxykynurenin in Oxyanthranilsäure umgewandelt



Daß zwischen Tryptophan und *Nicotinsaure* eine Beziehung besteht, ging aus Versuchen von KREHL und Mitarbeitern hervor (359) Junge Ratten, die sie frei von Nicotinsäureamid ernährten, wuchsen normal wenn dem Futter relativ große Mengen Tryptophan zugelegt wurden

Die Ergebnisse wurden von HEIDELBERGER und Mitarbeitern bestätigt Sie verfütterten an Ratten an verschiedenen Stellen markiertes Tryptophan und isolierten entsprechend markierte Nicotinsaure aus dem Harn (352, 360, 361) Der Weg fuhrt uber Kynurenin und Oxykynurenin zunächst zur Oxyanthranilsäure Die nächste isolierte Zwischenstufe ist Chinolinsäure (362) Sie entsteht wahrscheinlich so aus der *Oxyanthranilsaure*, daß das Kohlenstoffatom mit der Hydroxylgruppe zur Carboxyl



und MAGATH, T B Amer J Physiol 69 (1924), 371, BOLLMANN, J L, and MANN, F C

J Biol Chem 172 (1948), 107 — 63 CHRISTENSEN, H N, RIGGS, T R, und COYNE, B A
J Biol chem 209 (1954), 413 — 63a RIGGS, T R, COYNE, B, und CHRISTENSEN, H N
Biochim biophysica
— 65 FLORKIN, M
1955 — 66 DENTON,
(1950), 377 — 67 FLOCK, E V, BLOCK, M A, GRINDLAY, J H, MANN, F C, und BOLLMANN J L J Biol Chem 200 (1952), 529 — 68 SCHOENHEIMER, R The Dynamic State of Body Constituents Cambridge, Mass 1946 — 69 BORSOOK, H, DEASY, C L, HAAGEN-SMIT, A J, KEIGHLEY, G, und LOWY, P H J Biol Chem 186 (1950), 297, 309 — 70 GREENBERG, D M, und WINNICK, T J Biol Chem 173 (1948), 199 — 71 SCHOENHEIMER, R, RATNER, S, und RITTENBERG, D J Biol Chem 130 (1939), 703 — 72 HEIDELBERGER, M, TRAFFERS, H P, SCHOENHEIMER, R, RATNER, S, und RITTENBERG, D J Biol Chem 144 (1942), 155 — 73 SIMPSON, M V, FARBER, E, und TARVER, H J Biol Chem

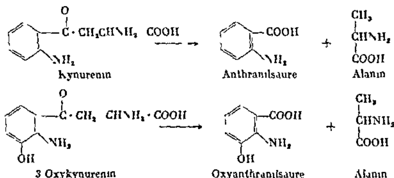
797 — 87 LO
(1949), 463 —
(1950), 221 —
1950), 749 —
und MAURER
ir exper Med
IKLAS, A, und
MAURER, W,
KLAS, A, und
, PIN, P, und

In
W
W
H
For
204

Baltimore 1951 — 117

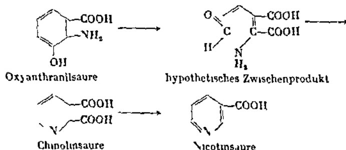
Kynurenin wurde zuerst von KOTAKE aufgefunden, seine endgültige Konstitution aber von BUTENANDT und Mitarbeitern geklärt (349) Es kann auf verschiedene Weise weiter abgebaut werden (350) Ein Abbauweg ist die Desaminierung der α-Aminogruppe, Ringschluß zwischen dem α-Kohlenstoffatom der Seitenkette und der Aminogruppe am Ring und Bildung von *Kynurensäure* (351, 352) Auf einem anderen Weg wird Kynurenin zuerst zu 3 Oxykynurenin oxydiert und dann Xanthurensäure gebildet (353, 354) In beiden Chinolinderivaten stammt der Stickstoff aus dem Indolstickstoff

Kynurenin kann auch zu Anthranilsäure und Alanin hydrolysiert werden (353, 354, 355, 356) Das zugehörige Ferment, die Kynureninase, braucht Pyridoxalphosphat als Coferment (357, 358) Analog wird 3 Oxykynurenin in Oxyanthranilsäure umgewandelt



Daß zwischen Tryptophan und *Nicotinsäure* eine Beziehung besteht, ging aus Versuchen von KREHL und Mitarbeitern hervor (359) Junge Ratten, die sie frei von Nicotinsäureamid ernährten, wuchsen normal, wenn dem Futter relativ große Mengen Tryptophan zugelegt wurden

Die Ergebnisse wurden von HEIDELBERGER und Mitarbeitern bestätigt Sie verfutterten an Ratten an verschiedenen Stellen markiertes Tryptophan und isolierten entsprechend markierte Nicotinsäure aus dem Harn (352, 360, 361) Der Weg führt über Kynurenin und Oxykynurenin zunächst zur Oxyanthranilsäure Die nächste isolierte Zwischenstufe ist Chinolinsäure (362) Sie entsteht wahrscheinlich so aus der *Oxyanthranilsäure*, daß das Kohlenstoffatom mit der Hydroxylgruppe zur Carboxylgruppe sowie das benachbarte zur Aldehydgruppe oxydiert werden und damit der Ring geöffnet wird Er schließt sich neu und bezieht den Stickstoff der Aminogruppe ein (S 124) Durch Decarboxylierung entsteht dann Nicotinsäure



und Magath, T B Amer J Physiol 69 (1924), 371; Bollmann, J L, and Mann F C

mann J L J Biol Chem 200 (1952), 529 — 68 Schoenheimer, R The Dynamic State of Body Constituents Cambridge, Mass 1946 — 69 Borsook, H, Deasy, C L, Haagen Smit, A J, Keighley, G, und Lowy, P H · J. Biol Chem 186 (1950), 297, 309 — 70 Greenberg, D M, und Winnick, T J Biol Chem 173 (1948), 199 — 71 Schoenheimer, R, Ratner, S, und Rittenberg, D J Biol Chem 130 (1939), 703 — 72 Heidelberger, M, Traffers, H P, Schoenheimer, R, Ratner, S, und Rittenberg, D J Biol Chem 144 (1942), 155 — 73 Simpson, M V, Farber, E, und Tarver, H J Biol Chem 182 (1950), 81 — 74 Shemin, D, London, I M, und Rittenberg, D · J Biol Chem 183 (1950), 757 — 75 Rutman, R, Dempster, E, und Tarver, H · J Biol Chem 183 (1950) 757 — 76 Borsook, H, Deasy, C L, Haagen Smit, A J, Keighley, G, und Lowy, P H J Biol Chem 184 (1950), 529 — 77 Borsook, H Physiol Rev 30 (1950), 206 — 78 Sprinson, D B, und Rittenberg, D J Biol Chem 180 (1949), 715 — 79 Mollison P L, und Young, I M Quart J Exper Physiol 30 (1940), 313, 31 (1941/42), 359 — 80 Callender, S T, Powell, E O, und Witts, L J J Path Bact 57 (1945), 129 — … 82 Shemin …), London … , Casarett … 48), 319 —

85 Brugsch, J, und Grumer, H D Verh Dtsch Ges inn Med 60 (1954) 520 —

C F, und Haurowitz, F Science 112 (1950), 300 — 102 Coons, A H, Leduc, E … Med 74 … 04 Ges … , 594 — … 315 — … Harte

R A, Travers, J J, und Sarich, P J Nutrit 35 (1948), 287 — 108 Henderson R, und Harris, R S Fed Proc 8 (1949), 384 — 109 Halvorson, H A, und Spiegelman S J Bact 64 (1952), 207 — 110 Sanadi, D R, und Greenberg, D M Proc Soc Exper

Baltimore 1951 — 117 Lipmann, F Mechanism of Enzym Action Baltimore 1954 —

Tabelle 68. *Aminosäuren im normalen Urin erwachsener Männer* (mg/24 Stunden) nach H. HARRIS (55)

	Bereich	Mittelwert
Asparaginsäure		< 10
Asparagin	30—90	54
Glutaminsäure		< 10
Glutamin		100
Glycin	70—200	132
Alanin	20—70	46
Aminobuttersäure		10
Valin		< 10
Leucin	10—25	14
Isoleucin	10—30	18
Serin	25—75	43
Threonin	15—50	28
Cystein und Cystin	10—20	10
Methionin		< 10
Taurin	85—300	156
Prolin		< 10
Phenylalanin	10—30	18
Tyrosin	15—50	35
Tryptophan		
Histidin	110—320	216
1-Methylhistidin	50—210	180
3-Methylhistidin		50
Ornithin		< 10
Lysin	10—50	19
Arginin		< 10
Citrullin		< 10
β-Aminoisobuttersäure und β-Alanin	4—180	20

Unter den aufgeführten Aminosäuren sind zwei bisher noch nicht bekannte: *β-Aminoisobuttersäure und 3-Methylhistidin*.

Gesunde Kinder scheiden nach BICKEL weniger Aminosäuren aus, nämlich nur Glycin, Alanin, Glutamin, Glutaminsäure, Histidin, seltener Serin und Taurin (365).

Das relative Verhältnis der Aminosäuren zueinander ist im Harn ein anderes als im Blutplasma. Die Clearance schwankt für die einzelnen Aminosäuren zwischen 0,5 und 2,5 cm³/min. Für drei *Aminosäuren liegt sie höher, für Glycin und Histidin* zwischen 5 und 10 cm³/min, für L-Methylhistidin bei 120 cm³/min ungefähr entsprechend der glomerulären Filtrationsrate.

Wenn der Harn zur Bestimmung der gebundenen Aminosäuren hydrolysiert wird, treten Glycin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Methionin, Valin, Alanin und Serin zusätzlich neben ganz geringen Mengen anderer Aminosäuren auf (Tab. 69). Das Glycin stammt zu 70% aus Hippursäure, von der täglich ungefähr 1—2,5 g ausgeschieden werden. Die Glutaminsäure wird unter anderem aus Glutamin und Phenacetylglutamin und die Asparaginsäure aus Asparagin frei. Die übrigen Aminosäuren müssen aus noch unbekannten Peptiden stammen.

Im übrigen schwanken die Mengen ausgeschiedener Aminosäuren von einem Individuum zum anderen, selbst bei gleicher Diät. *Vielleicht sind diese individuellen* Unterschiede gengebunden.

J Biol Chem 178 (1949), 4
178 (1949), 695 — 188 E
Fraser P E, und Tice,
und Price, V E J Biol
(1935), 1951 — 192 Elli
Amer Chem Soc 74 (19
J Biol Chem 206 (1954)
Chem 210 (1932), 33 — 19
— 197 Grisolia, S, und C
Koritz, S E, und Cohen
Marshall, R O A Symposium on Aminoacid Metabolism, S 258, Baltimore 1954 — 200 Krebs, H A, Eggleston, L V und Knivett, V A · Biochem J 59 (1955), 185 — 200a Grisolia, S, und Cohen, P P J Biol Chem 204 (1953), 753 — 200b Jones M E Spector, L, und Lipmann, F 3 Internationaler Kongreß fur Biochemie Brussel 1955 — 200c Reichard P, und Bergstrom, S Acta chem Scand 5 (1951), 190 — 200d Wright L D, Miller, C S, Skaggs H R, Huff, J W, Weed, L L, und Wilson, D W J Amer Chem Soc 73 (1951), 1898 — 200e Smith, L H, und Stetten, D J Amer Chem Soc 76 (1954) 3864 — 200f Loewenstein, J M, und Cohen, P P J Amer Chem Soc 76 (1954), 5569 — 200g Grisolia, S Wallach, D P, and Grady, H J Biochim biophys acta, 17 150, 277 (1955) — 201 Ratner, S A Symposium on Amino Acid Metabolism S 231, Baltimore 1954 — 202 Ratner S, and Petrack, B J Biol Chem 191 (1951), 693 — 203 Holtz, P, Credner, K, und Walter, H Zschr physiol Chem 262 (1939), 111 — 204 Werle, E Zschr Vitamin Hormon Ferm forsch 1 (1947/48) 504 — 205 Umbreit, W W, und Gunsalus, I C J Biol Chem 159 (1945) 333 — 206 Blaschko H Advances Enzymol 5 (1945), 67 — 207 Bach, S J Biochem J 33 (1939), 90 —
Baltimore 1955 — 2
J Biol Chem 162 (
(1950) 475 — 212 Siekewitz, P, und Greenberg, D M J Biol Chem 180 (1949) 845 186 (1950), 275 — 213 Arnstein, H R V Biochem J 48 (1951), 27 — 214 Sakami W Symposium on Amino Acid Metabolism, S 658 Baltimore 1955 — 215 Stetten D J Biol Chem 144 (1952), 501 — 216 Levine, M, und Tarver, H J Biol Chem 184 (1950) 427 — 217 Chargaff, E und
stein, A E und Asarkh, R M
son, J E, und Haines, W J
Nature 168 (1951), 104 — 221
Chem 186 (1950), 641 — 222
— 223 Embden, G, Salomon
— 224 Literatur bei Coon, M
on Amino Acid Metabolism S 431 Baltimore 1955 — 225 Coon, M J, Robinson, W G und Bachhawat, B K A Symposium on Amino Acid Metabolism, S 436 Baltimore 1955 — 226 Keilin, D Proc Roy Soc Biol Sc 106 (1930), 418 — 227 Pirie, N W Biochem J 28 (1942), 305 — 228 Medes G Biochem J 33 (1939), 1559 — 229 Medes, G, und
ner, F Biochim
l Fromageot C
agner, F Compt
ejourne T und
dale, G R, und
Lardy, H A J
Biol Chem 202 (1953), 119 — 236 Blaschko, H Biochem J 36 (1942), 571 — 237 Awapara, J, und Wingo, W J J Biol Chem 203 (1953), 189 — 238 Brand, E, Cahill G F
nd Lewis, H B J
J Biol Chem 141
l Cohn, M J Biol
Chem 148 (1954)
277 — 244 Block,
R J, und Stekol, J A Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950), 39 — 245 Block R J, Stekol, J A, und Loosli, J K Arch Biochem 33 (1954), 353 — 246 Machlin L J, Pearson, P B, Denton, C A, und Bird, H H J Biol Chem 205 (1953), 213 — 247 Kulwich, H, Struglia, L, Jackson, J T, und Pearson, P B Fed Proc 13 (1950)

empfindlichsten reagieren Cystin, β-Aminoisobuttersäure, Taurin und Colamin das allerdings keine Aminosäure ist, aber zum Stickstoffwechsel in enger Beziehung steht (S 413, 415 (367))

Zu den *renalen Formen* der Aminoacidurie gehort in erster Linie die *Cystinurie* Hier werden nicht nur relativ große Mengen Cystin, sondern auch Arginin, Ornithin und Lysin, gelegentlich noch Putrescin und Cadaverin ausgeschieden STEIN gibt folgende Durchschnittswerte pro Tag an Cystin 0,73 g, Lysin 1,8 g, Arginin 0,83 g, Ornithin 0,37 g (368) Die anderen Aminosäuren sind nicht vermehrt, Taurin viel leicht etwas vermindert

Nach der gegenwärtigen Ansicht wird so viel Cystin, Lysin und Arginin ausgeschieden, weil die Tubuluszellen diese Aminosäuren ungenugend ruckresorbieren (369) Dafur spricht, daß der Gehalt des Plasmas an Cystin und den beiden basischen Aminosäuren nicht erhoht, sondern eher erniedrigt ist (370, 371, 372) Die Cystinclearance beträgt bei Cystinurikern ungefähr das dreißigfache der normalen

Die Aminoacidurie, welche die *Wilsonsche Krankheit* manchmal begleitet, ist wahrscheinlich ebenfalls renal bedingt Hier degenerieren der Nucleus caudatus und der Nucleus lentiformis und die Leber wird cirrhotisch In vielen Geweben ist der Kupfergehalt erhoht, wahrscheinlich auch in den Zellen der Nierenkanälchen, und deshalb ist die Ruckresorption der Aminosäuren erschwert Im Plasma ist die Konzentration der Aminosäuren normal

Wenn ein Organismus *Galactose* nicht mehr verwerten kann, weil ihm die Fermente zur Umwandlung in Glucose fehlen, scheidet er ebenfalls mehr Aminosäuren, namentlich Glycin, Alanin, Serin und Isoleucin aus Da auch hier die Konzentration im Plasma nicht geandert ist, durfte die Aminoacidurie renal bedingt sein Allerdings ist die Leber ebenfalls verändert Kinder, die von der Krankheit befallen sind, entwickeln sich geistig langsamer und bekommen einen Star

Schließlich ist noch das *Fanconi Syndrom* (S 895) in diesem Zusammenhang zu nennen Es ist vererbbar und wird vor allem an Kindern beobachtet Verschiedene Sym[illegible]

[illegible]

Prolin und Cystin werden vermehrt ausgeschieden Histidin, Taurin, L Methyl[illegible]

[illegible]

renal bedingt ist Glucose und Phosphate werden ebenfalls ungenugend ruckresorbiert

Methodische Hinweise zur Bestimmung der Aminosauren

Zur Bestimmung der Aminosäuren sind in den letzten zehn Jahren Methoden entwickelt worden, von denen sich einige auch fur das klinische Laboratorium eignen Zu ihnen gehören die Säulen und die Papierchromatographie

Fur die *Saulenchromatographie* verwendet man am besten das Ionenaustauscherharz Dowex 50 X 8 das in Röhren eingefullt wird, die 0,9 cm weit und 15—150 cm lang sind (373, 374) Die kurzen Rohren dienen zur Bestimmung der basischen, die langen zu der der neutralen und sauren Aminosauren Mit einer 150 cm langen Säule kann

TOMA C und LEEPER L C Fed Proc 13 (1954) 266 — 317 FOLLING A J physiol Chem 227 (1934) 169 — 318 FOLLING A und CLOOS K J physiol Chem 254 (19[illegible]) 256 — 319 JERVIS G A Proc Soc Exper Biol Med 87 (1953) 514 — 320 NEUBAUER O Intermediärer Eiweißstoffwechsel In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 5 Band S 671 1928 — 321 BERNHEIM F und BERNHEIM M L C J Biol Chem 107 (1934) 275 — 322 FELIX K ZORN K und DIRR KALTENBACH H Zschr physiol Chem 247 (1937) 141 — 323 FELIX K und ZORN K Zschr physiol Chem [illegible] (1941) 257 — 324 FELIX K BOCK F G GERATZ D GLASENAPP I v ROKA L und WEISENBERGER K Zschr physiol Chem 292 (1953) 159 — 325 KNOX W E und [illegible]

J Biol Chem 181 (1949) 281 — 332 SCHEPARTZ B und GURIN S Feder Proc 8 (1949) 248 — 333 MEDES G Biochem J 26 (1932) 217 — 334 FELIX K LEONHARDI G und GLASENAPP I v Zschr physiol Chem 287 (1951) 141 — 335 FELIX K und TESKE R Zschr physiol Chem 267 (1941) 173 — 336 FELIX K Zschr physiol Chem 281 (1944) 35 — 337 KIRNBERGE[illegible]
20 (1949) 542 — 3[illegible]
287 (1951) 133 — [illegible]
341 RAPER H S [illegible]
(1932) 270 — 34[illegible]
Habilitationsschrif[illegible]
1954 — 345 FELI[illegible]
Zschr physiol Chem 195 (1931) 139 — 347 KOTAKE Y Erg Physiol 37 (1935) [illegible] — 348 KNOX W E und MEHLER A H J Biol Chem 187 (1950) 419 1431 — 349 BUTENANDT A WEIDEL W WEICHERT R und DERJUGIN W v Zschr physiol Chem [illegible] (1943) 27 — 350 MEHLER A H A Symposium on Amino Acid Metabolism S 882 Baltimore 1955 — 351 STANIER R Y und HAYAISHI O Science 114 (1951) 326 — 352 HEIDELBERGER C ABRAHAM E P und LEPOWSKY S J Biol Chem 179 (1949) 151 — [illegible] — 354 WISS O und HATZ F Helvet [illegible] VIOLLIER G Helvet physiol [illegible]

(1950) 472 — [illegible]
359 KREHL W [illegible]
DELBERGER C [illegible]
— 361 HEIDELBERGER C GULLBERG M E MORGAN A L und LEPOWSKY S J Biol Chem 179 (1949) 143 — 362 HENDERSON L M J Biol Chem 178 (1949) 1005 — 363 BUTENANDT A und NEUBERT G Zschr physiol Chemie 301 (1955) 109 — [illegible] Metabolism S 945 Baltimore [illegible]

6063 — 375 MOORE S und STEIN W H J Biol Chem 176 (1948) 36[illegible] — 376 CONSDEN R GORDON A H und MARTIN A J P Biochem J 38 (1944) 224 — 377 DENT C E Biochem J 43 (1948) 169 — 378 CRAMER F Papierchromatographie Weinheim/Bergstraße 1953 — 379 TURBA F Chromatographische Methoden in der Proteinchemie Berlin Göttingen Heidelberg 1954

Literaturverzeichnis

Einzeldarstellungen

1 CAMPBELL R M und KOSTERLITZ H W J Physiol 106 (1947) 12 — 2 CATHCART

H und KRUGER I J Biol Chem 76 (1928) 55 — 9 TERROINE E F und REICHERT T Compt rend Acad sc 189 (1929) 1019 Arch internat physiol 32 (1930) 337 — 10 TERROINE E F und MAHLER MANDLER A M Arch internat physiol 28 (1927) 101 — 11 GERHARTZ F Biochem Zschr 239 (1931) 40 — 12 TERROINE E F und CHAMPAGNE M Compt rend Acad sc 194 (1932) 203 Bull Soc chim biol 15 (1933) 2 — 13 THOMAS K J Nutrit 2 (1930) 419 — 13a LEBLOND C P and STEVENS C E Anat Rec 100 357 (1948) — 14 MITCHELL H H und BEST M H J Nutrit 52 (1954) 325 — 15 ALLISON J B und ANDERSON J A J Nutrit 29 (1945) 413 — 16 BRICKER M MITCHELL H H und KINSMAN G M J Nutrit 30 (1945) 269 — 17 ALLISON J B Annual Rev Biochem 17 (1948) 275 — 18 ROSE W C Physiol Rev 18 (1938) 109 — 19 ROSE W C JOHNSON J E und HAINES W J J Biol Chem 182 (1950) 541 — 20 ROSE W C HAINES W J WARNER D T und JOHNSON J F J Biol Chem 188 (1951) 49 — 21 ROSE W C HAINES W J und WARNER D T J Biol Chem 193 (195

CHELL H H und BE
MITCHELL H H Nut
Chicago 17 (1948) 1 F
Science 103 (1946) 32
EVANS R I McCINT
DININ D R CRAVENS
— 28 MARTINI G A
weitere Zitate — 29
W C OESTERLING M
HARDT R D und D

BRIGHT F FORBES A P und REIFENSTEIN E C Transact Ass Amer Physicians 59 (1946) 220 — 33 HOLMAN R L MAHONEY E B und WHIPPLE G H J Exper Med 59 (1934) 269 — 34 NORTHROP J H KUNITZ M und HERRIOTT R M Crystalline



118 SCHACHTER D und TAGGERT J V J Biol Chem 203 (1953) 925 206 (1954) 263
211 (1954) 271 — 119 BLOCH K und ANKER H S J Biol Chem 169 (1947) 765 —
120 BLOCH K ... JOHNSTON R B und BLOCH K
J Biol Ch... BLOCH K SNOKE J E und
YANARI S ... 2 Internationaler Kongreß fur
Biochem ... J Biol Chem 199 (1952) 407
— 124 SNOKE J E und ROTHMAN F Fed Proc 10 (1951) 249 — 125 YANARI S
SNOKE J E und BLOCH K Fed Proc 11 (1952) 315 — 126 WEBSTER G C und
VARNER J E Arch Biochem 52 (1954) 22 — 127 SNOKE J E J Amer Chem Soc
75 (1953) 4872 — 128 SNOKE J J YANARI S und BLOCH K J Biol Chem 201 (1953)
573 — 129 WEBSTER G C und VARNER J E Arch Biochem Biophys 55 (1955) 95 —
130 SPECK J F J Biol Chem 168 (194) 403 179 (1949) 1387 1405 — 131 VARNER
J E und WEBSTER G C Zitiert nach 132 — 132 BORSOOK H 3 Internationaler Kongreß fur Biochemie Brussel 1955 — 133 PETERSON E A und GREENBERG D M J Biol
Chem 194 (1952) 359 — 134 SIEKEWITZ P J Biol Chem 195 (1952) 549 — 135 ZAMENIK P C und KELLER E B J Biol Chem 209 (1954) 337 — 136 KELLER E B, ZAMENIK P C und LOFTFIELD R B J Histochem Cytochem 2 (1954) 378 — 137 HOAGLAND M B Biochim Biophysica acta 16 (1954) 288 — 138 GEIGER E Science 108
(1948) 42 — 139 GEIGER E Abstracts 18 Internat Physiol Congreß Kopenhagen 1950
— 140 MUNRO N J Nutrit 39 (1949) 375 — 141 SETH T N und LUCK J M Biochem
J 19 (1925) 366 — 142 FELIX K Angew Chem 60 (1948) 231 — 143 BRACHET J
Arch biol 53 (1941) 20 — 144 CASPERSSON T Sympos Soc Exper Biol 1 (1947) 127
— 145 ANDERSON E P und AQUIST S J Biol Chem 202 (1953) 513 — 146 ELIASSON
N A HAMMARSTEN E REICHARD P AQUIST S THEORELL B und EHRENSVÄRD G
Acta Chim Scand 5 (1951) 431 — 147 KRUH J und BORSOOK H Nature 175 (1955)
386 — 148 WISSEMAN C L SMADEL J E HAHN F E und HOPPE H I J Bact 67
(1954), 662 — 149 HALKOWITZ F Exper Cell Res Suppl 2 New York 1952 — 150 GALE E F Advances Protein Chem 8 (1953) 283 — 151 GALE E F und FOLKES J
Biochem J 53 (1953) 291 — 152 GALE E F und FOLKES J Biochem J 53 (1953) 730
59 (1955) 661 675 — 1 ...
19 5 — 154 HANES C
... — 155 FODOR P J
156 FODOR P J MILLE...
— 15 HIRD F J R ... — 158 LORAND
L Nature 167 (1951) 992 — 159 LORAND L und MIDDLEBROOK W R Biochem J 52
1952 196 — 160 LASCH H G und ROKA L Zschr physiol Chem 294 (1953) 30 —
161 KOSSEL A Protamine und Histone Leipzig und Wien 1929 — 162 FELIX K und

... NOCITO V und RATNER S J Bi...
D F NOCITO V und RATNER
...LER L GUNTHER G und DAS ...
...STEIN A E und KRITZMANN M
Advances Protein Chem 3 (1947)
8 1040 New York 1950 — 178
...HEIMER R J Biol Chem 134 (1940) 165 — 179 ...
J Biol Chem 187 (1950) 439 — 180 E
D J LELOIR F L und NOCITO V
O und GUNSALUS I C J Biol C
...GERATZ D v GLASENAPP I ROS...
291 (1953) 157 — 184 MEISTER A
CARTER C E J Nat Cancer Inst ...

durch ihre wahre Natur als Indikatoren für die Zusammensetzung der Blutproteine manchmal vergessen wurde. Die am stärksten pathologischen Takataproben stammen oft von Kranken mit Hyperglobulinämie, z. B. bei Myelom oder Lupus erythematodes disseminatus und nicht von Patienten, die an Lebercirrhose leiden. Es gibt auch Fälle, wo eine Herabsetzung des Albumins die Haupterklärung für eine positive Takatareaktion ausmacht. Dies gilt vor allem bei den Nephrosen.

Auch die *Thymolreaktion* (MACLAGAN) (14) wird meistens als Leberprobe angeführt. *Bei Hepatitis kann sie wertvolle Aufschlüsse geben.* Es ist nicht unwahrscheinlich, daß dies dadurch zu erklären ist, daß die Hepatitis eine Virose ist. Der Antistreptolysintiter ist oft unspezifisch bei der Hepatitis erhöht. Ausgedehnte Untersuchungen haben gezeigt, daß die Thymolreaktion auch bei anderen Virosen positiv sein kann, z. B. bei Masern und bei der Mononucleose. Möglicherweise zeigt die mit Thymol ausflockende Globulinfraktion eine Antikörperbildung gegen Virus an. Unter gewissen Umständen kann aber auch eine falsche Thymolreaktion entstehen. Der Gehalt an Elektrolyten im Puffersystem des Thymolreagenzes ist sehr gering, und im Serum vorkommende Euglobuline flocken deshalb aus. Dies hat nichts mit der Thymolprobe zu tun, sondern geschieht auch in Abwesenheit des Thymols.

Die *Zinksulfatprobe* von KUNKEL (15) soll die quantitative Schätzung des γ-Globulins ermöglichen. Von WUHRMANN und WUNDERLY (16) wurde eine Methode angegeben, mit der es gelingen soll, Seren mit vermehrtem β-Globulingehalt von gammareichen Seren zu trennen. Diese sogenannte *Cadmiumprobe* wurde mehrfach überprüft. Es zeigte sich, daß sie für ihre Zwecke nach gewisser Erfahrung sehr geeignet ist (18). Da aber die Papierelektrophorese in einfacher Weise die direkte Trennung der Globulinfraktionen voneinander erlaubt, hat die Methode nicht mehr die gleiche Bedeutung wie früher. Dasselbe gilt vom Weltmannschen Koagulationsband und ähnlichen Proben.

Von den einfachen Methoden zur quantitativen Bestimmung der Serumproteine ist die von VAN SLYKE und Mitarbeitern (19) ausgearbeitete *Kupfersulfatprobe* für die Bestimmung des Gesamteiweißes sehr wichtig. Die Methode gibt, auf Vollblut angewendet, auch als Hämoglobinbestimmung sehr gute Resultate. Wir haben an Hand eines sehr großen Materials mit den verschiedensten hyperproteinämischen Seren die Methode geprüft und mit der Kjeldahlmethode verglichen. Es stellte sich heraus, daß sie auch dabei sehr zuverlässige Werte liefert. Für klinische Zwecke erübrigt sich deshalb die umständliche Kjeldahlbestimmung, solange nur das Gesamteiweiß bestimmt werden soll.

Eine physikalische Eigenschaft, die gewissen pathologischen Globulinen zukommt, ist die *Fällbarkeit durch Abkühlen*. Solche Proteine werden als Kryoglobuline bezeichnet (S. 483).

Die Schwierigkeit der Isolierung reiner Proteinfraktionen aus dem Serum ist wohl die Ursache dafür, daß bis jetzt nur wenige erfolgreiche Darstellungsversuche von Antiseren, die für bestimmte Serumfraktionen spezifisch sind, gemacht wurden (Vergleiche hierzu S. 481.)

Genetisch bedingte Störungen des Eiweißstoffwechsels

Die klinischen Störungen des Proteinstoffwechsels können verschieden eingeteilt werden, am einfachsten ist die Aufteilung in *kongenitale*, d. h. meistens erbliche *genetisch bedingte Störungen* und in *erworbene*. Die letzteren können entweder als „idio-

303 — 248 Borsook H und Dubnoff J W J Biol Chem 169 (1947) 247 — 249 Borsook H und Dubnoff J W J Biol Chem 171 (1947) 363 — 250 Dubnoff J W und Borsook H J Biol Chem 176 (1948) 789 — 251 Dubnoff J W Arch Biochem 24 (1949) 251 — 252 Muntz J A J Biol Chem 182 (1950) 489 — 253 Artom C und Crowder M Arch Biochem 29 (1950) 227 — 254 Bernheim F und Bernheim M L C Amer J Physiol 104 (1933) 438 — 255 Mackenzie C G Chandler J P Keller

72 (1950) 2819 — 260 Sakami W und Welch A D J Biol Chem 187 (1950) 3 9 — 261 Stekol J A A Symposium on Amino Acid Metabolism S 509 Baltimore 1950 — 262 Stekol J A Weiss S Smith P und Weiss K J Biol Chem 201 (1953) 209 — 263 Arnstein H R V und Neuberger A Biochem J 55 (1953) 259 — 264 Quastel J H und Woolf B Biochem J 20 (1926) 245 — 265 Cook R P und Woolf B Biochem J 22 (1928) 474 — 266 Weil Malherbe H Die Chemie und der Stoffwechsel des Nervengewebes S 41 Berlin Gottingen Heidelberg 1952 — 267 Krebs H A Eggleston L V und Hems R Biochem J 44 (1949) 159 — 268 Terner C Eggleston L V und Krebs H A Biochem J 47 (1950) 139 — 269 Bernheim F und Bernheim M L C J Biol Chem 96 (1932) 325 — 270 Bernheim F und Bernheim M L C J Biol Chem 106 (1934) 79 — 271 Neber M Zschr physiol Chem 240 (1936) 0 — 272 Weil Malherbe H und Krebs H A Biochem Zschr 29 (1935) 201 — 273 Stetten M R und Schoenheimer R J Biol Chem 153 (1944) 113 — 274 Krebs H A Enzymologia 7 (1939) 57 — 275 Lang K und Schmidt G Biochem Zschr 322 (1951) 1 — 276 Lang K Biochem Zschr 324 (1953) 237 — 277 Scull C W und Rose W C J Biol Chem 89 (1930) 109 — 277a Stetten M R J Biol Chem 181 (1949) 31 — 278 Pedersen S und Lewis H B J Biol Chem 154 (1944) 705 — 279 Borsook H Deasy C L Haagen Smit A J Keighley G und Lowy P H J Biol Chem 187 (1950) 839 — 280 Edlbacher S Erg Enzymforsch 9 (1943) 131 — 281 Tabor H A Symposium on Amino Acid Metabolism S 373 Baltimore 1955 — 282 Jaffe M Ber dtsch chem Ges 7 (1874) 1669 8 (1875) 811 — 283 Siegfried M Zschr physiol Chem 24 (1898) 399 — 284 Swain R E Amer J Physiol 13 (1905) 30 — 285 Kotake Y und Konishi M Zschr physiol Chem 122 (1922) 230 — 286 Hunter A J Biol Chem 11 (1912) 537 — 287 Borek B und Waelsch H J Amer Chem Soc 75 (1953) 1772 — 288 Borek B und Waelsch H J Biol Chem 205 (1953) 459 — 289 Ha [illegible] 1955 — 290 He [illegible] ol Chem 140 (19 [illegible] 341) 389 — 292 [illegible] loff M Ratner S und Schoenheimer R J Biol Chem 136 (1940) 561 — 294 Stetten M R und Schoenheimer R J Biol Chem 153 (1944) 113 — 295 Stetten M R J Biol Chem 189 (1951) 499 — 296 Neuberger A und Sanger F Biochem J 38 (1944) 119 — 297 Meister A J Biol Chem 206 (1954) 584 — 298 Borsook H Deasy C L Haagen Smit A J Keighley G und Lowy P H J Biol Chem 173 (1948) 423 — 299 Borsook H Deasy C L Haagen Smit A J Keighley G und Lowy P H J Biol Chem 176 (1948) 1383 — 300 Rothstein M und Miller L L J Biol Chem 206 (1954) [illegible]

F C J Amer Chem So [illegible] Stewart F C J Amer [illegible] L L J Amer Chem S [illegible] Amer Chem Soc 76 (195 [illegible] 206 (1954) 243 — 306 P [illegible] 364 — 307 Schweet R [illegible] vis B D Nature 166 [illegible] 310 Davis B D J Ba [illegible] 119 (195 [illegible] Baltimo [illegible] ysiol Chem 55 (1913) 301 — 314 [illegible] physiol Chem 247 (193) 141 — [illegible] 194 (1952) 503 — 316 Mi [illegible]

Die am längsten bekannte und am genauesten studierte Erbkrankheit auf dem Gebiet der Bluteiweiße ist wohl die *Hämophilie*. *Es hat sich gezeigt, daß bei der* Krankheit offenbar die Bildung einer besonderen Globulinfraktion, nämlich des Antihämophilieglobulins, unzureichend ist. Der Erbgang ist bei der Krankheit immer der gleiche, d. h. geschlechtsgebunden dominant. *In letzter Zeit ist die ganze Lehre von der Hämophilie dadurch viel komplizierter geworden, daß ein gleiches Krankheitsbild* mit gleicher Erblichkeit durch einen anderen Mechanismus bedingt wird. Es gibt also vielleicht zwei Gene, die beide im Geschlechtschromosom lokalisiert, aber in ihrer Wirkungsweise verschieden sind, und die doch dasselbe klinische Bild hervorrufen.

Andere fur die *Blutkoagulation* wichtige hereditäre Storungen der Eiweißbildung sind die congenitale Hypofibrinogenämie, die Hypoprothrombinämie und möglicherweise auch andere congenital auftretende noch nicht genugend analysierte Blutungsubel.

Unter den normalen Bestandteilen der Serumproteine verdient das γ-Globulin besondere Aufmerksamkeit, weil diese Fraktion offenbar die Antikorper enthält. Es muß von Anfang an betont werden, daß man nicht von „dem γ-Globulin" sprechen darf, sondern immer nur von der γ-Fraktion, d. h. von der „Familie" verschiedener Proteine, die sich im elektrischen Felde wie das γ-Globulin verhält. Man konnte annehmen, daß diese große Gruppe genetisch inhomogen ist, so daß die γ-Fraktion in dieser Beziehung nicht als einheitliche Gruppe unter den Serumproteinen zu betrachten wäre. Dies ist aber keineswegs der Fall. Es zeigt sich, daß ein fest umreißbares Krankheitsbild entsteht, wenn die γ-Fraktion im Blute fehlt. Neue Untersuchungen haben gezeigt, daß die Krankheit wahrscheinlich recessiv und möglicherweise auch geschlechtsgebunden vererbt wird, da das typische Bild bis jetzt nur bei kleinen Knaben gefunden wurde (23). Einige Fragen, die aus proteinchemischen Gesichtspunkten von Bedeutung sind, werden später erortert.

Das klinische Bild ist theoretisch sehr interessant. Es soll deshalb etwas näher geschildert werden. *Zuerst von* Bruton *(22, 24) in den Vereinigten Staaten* im Jahre 1952 beschrieben, wurde es jetzt auch in einer Reihe anderer Länder erkannt. Die Kranken sind Kinder, deren hauptsächlichstes Symptom in einer besonderen Anfälligkeit gegen Infektionen besteht. Antikorper werden nicht in normalem Maße gebildet, so daß die Kranken mehrmals nacheinander an Pneumonie, Mumps, Meningitis usw. erkranken konnen. Vor der Ära der Antibiotica starben diese Kinder sehr fruh, jetzt werden sie aber mit Sulfonamiden und Antibiotica am Leben erhalten. Die Krankheit wurde in Schweden bei zwei Brudern beobachtet (23). Der dritte schwedische Fall stammte aus einer Vetternehe und war wahrscheinlich mit den zwei Brudern verwandt. Bei der Elektrophorese von Plasma oder Serum findet man ein völliges Fehlen der Gammazacke oder, in einigen Fällen, eine bedeutende Abnahme, so daß die Bezeichnung *Hypo- oder Agammaglobulinämie* berechtigt erscheint. Serologisch soll immer eine kleine Menge von γ-Globulin nachzuweisen sein. Es ist wohl möglich, daß ein totaler Verlust der γ-Fraktion als lebensbedrohend betrachtet werden muß. Man hat noch nicht entscheiden konnen, ob die Störung als Folge eines Fehlens von Plasmazellen, also gewissermaßen als morphologische Mißbildung zu betrachten ist oder ob sie durch funktionelle Schwäche der gemeinsamen „Matrize" fur die Gammaglobulinbildung zu erklären ist. Weitere Untersuchungen hieruber sollten mehr Licht auf das Problem Plasmazellen und Antikorper werfen konnen. Wahrscheinlich gibt es auch eine erworbene Form, die später im Leben auftritt und auch Frauen befällt.

Stoffwechsel der Eiweiße und Aminosäuren

Klinischer Teil

Von

Jan Waldenstrom

Lösung zusammen Da das Porphyrin normal ist, wird die Sichelzellenanämie durch eine Störung der Bildung vom Globin, d h vom Proteinteil des Hämoglobins erklärt

Schon früher hatten Genetiker (Neel (30)) erkannt, daß nur bei Homozygotie die Sichelzellenanämie entsteht Beim Heterozygoten findet man nur bei genauen Laboratoriumsuntersuchungen die Tendenz zur Bildung von Sichelzellen Durch Papierelektrophorese konnte jetzt gezeigt werden, daß Heterozygote etwa 30% pathologisches Hämoglobin in ihren Erythrocyten haben Bei Homozygoten ist der Prozentsatz dagegen 80—90% Dabei entsteht eine Anämie Diese Resultate sind von der allergrößten Bedeutung da sie zeigen wie sich bei diesen chemischen Mißbildungen Hetero und Homozygotie quantitativ ausdrücken

Andere Abweichungen des Globins wurden auch nachgewiesen und mit bestimmten erblichen Blutkrankheiten in Verbindung gesetzt (Singer) (31)

Vehikelfunktion der Bluteiweißkörper

Bennhold (28 32) war der erste, der das Prinzip der *Vehikelfunktion* der Serumeiweißkörper deutlich erfaßt hat, von ihm stammt auch die treffende Bezeichnung Manche kleinen Moleküle würden einfach durch das glomeruläre Filter aus dem Plasma „herausfallen", wenn sie nicht an ein großes Molekül gebunden wären Die Bindung ist entweder als reine Adsorption aufzufassen, oder sie ist streng spezifisch wobei ein gewisses Protein, z B das Transferrin für *Eisen*, als Vehikel wirkt Diese Transportfunktion der Serumeiweißkörper wurde von Bennhold zuerst sehr schön mit Farbstoffen demonstriert Er konnte aber beweisen, daß sie auch für körpereigene Substanzen gilt Später wird diese Frage eingehend erörtert, hier soll nur angedeutet werden daß Ionen wie Eisen (Transferrin) Kupfer (Albumin Coeruloplasminsystem), Calcium (Albumin), Zink (β Globulin) Thyroxin (α Globulin) Fette (β Globulin) Bilirubin (Albumin) Heilmittel wie Sulfonamide, Penicillin usw sowie Polysaccharide an Eiweiß gebunden transportiert werden

Unter den Blutproteinen mit Vehikelfunktion nimmt das sogenannte *Transferrin* oder Siderophilin eine besondere Stellung ein Es wurde von Holmberg und Laurell (33) nachgewiesen daß *Eisen*, wenn es dem Serum zugesetzt wird, sich mit Eiweiß verbindet aber nur bis zu einer gewissen Grenze, die bei etwa 300 γ Eisen pro 100 cm³ Serum liegt Die Farbe der Lösung verändert sich auf Eisenzusatz deutlich, so daß *das Serum gelblich rot erscheint* (*Dasselbe Phänomen* wurde übrigens von Schade und Caroline (34) für das sogenannte Conalbumin im Eiereiweiß nachgewiesen) Das eisenbindende Protein wandert mit den β Globulinen Sein Molekulargewicht ist ungefähr 90000 Es kann als Eisenverbindung gut kristallisiert werden (Laurell) (35) Von Koechlin (36) wurde es eisenfrei kristallisiert Die Bindung des Eisens wird *stark vom pH beeinflußt* Das *Transferrin ist offenbar spezifisch* auf Eisen eingestellt Die obere Grenze der normalen Transferrinkonzentration im Serum entspricht einer Eisenbindungsfähigkeit von 315 γ% Eisen Die Transferrinkonzentration wird immer als Eisenbindungsfähigkeit ausgedrückt

Wallenius (37) hat versucht die Verteilung des Plasmaeisens zwischen verschiedenen Serumproteinfraktionen mit radioaktivem Eisen zu studieren Das β Globulin (= Transferrin) war offenbar die einzige Transportform des Serumeisens Ferritin kommt im normalen Plasma nicht vor Auf die Bestimmungen des Serumeisens im Plasma soll hier nicht eingegangen werden Diesbezüglich wird auf das einschlägige Kapitel (S 835) sowie die Übersicht von Laurell 1952 (38) hingewiesen Es soll nur

Plasmaproteine

Methoden

Eine zusammenfassende Darstellung der Klinik und Symptomatologie der Störungen des Eiweißspiegels im Blute sollte vielleicht mit einer kurzen Übersicht über die wichtigsten diesbezüglichen Untersuchungsmethoden im klinischen Laboratorium beginnen. Die wichtigsten wissenschaftlichen Charakterisierungsmethoden (8—11 und 17) sind Fraktionierung der Eiweißkörper in Albumin, α-, β- und γ-Globuline mit der *freien Elektrophorese* nach TISELIUS (1) sowie die Bestimmung der Sedimentationskonstanten der Eiweißfraktionen in der *Ultrazentrifuge* nach SVEDBERG (2). Bei der letzteren Methode wird das Serumprotein in drei Komponenten zerlegt, die 4,5 S-, die 7 S- und die 20 S-Komponente, die ein Molekulargewicht von etwa 70000, 150000 und einer Million aufweisen. Freie Elektrophorese und Ultrazentrifuge gehören aber in das wohl eingerichtete, physikalisch-chemische Laboratorium und können nur für spezielle Zwecke verwendet werden. Für klinische Zwecke ist die freie Elektrophorese in den letzten Jahren durch die *Elektrophorese auf Papier* oder auf anderweitigem festem Substrat, z. B. Stärke, weitgehend ersetzt worden (3—7). Die Resultate mit den hier genannten Fraktionierungsmethoden werden in der Darstellung eingehend diskutiert, da sie die Grundlage für unsere Charakterisierung der Serumeiweißkörper durch Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld und Molekulgröße sind.

Der Kliniker braucht vor allem einfache Methoden, die nicht zu kostspielig und zeitraubend sind. In dieser Hinsicht nimmt die Blut(Erythrocyten-)senkungsreaktion (ESR) einen besonders wichtigen Platz ein. Schon FAHRAEUS (1921) (12) konnte zeigen, daß wahrscheinlich eine Proteinfraktion, nämlich das Fibrinogen, für die sehr bedeutende Senkungsbeschleunigung bei der Pneumonie verantwortlich ist. Durch spätere Untersuchungen wurde festgestellt, daß die Blutsenkung bei akuten Zuständen meistens durch Zunahme des Fibrinogens und (oder) des α_2-Globulins verursacht wird. Die chronisch erhöhte Senkung beruht fast immer auf einer Zunahme des γ-Globulins.

Für die genauere Analyse der Bluteiweißkörper gibt es eine Reihe von einfachen Methoden, die wertvolle Aufschlüsse geben. Von BING (13) wurde 1936 die *Formolgelreaktion* aus der Tropenmedizin in Europa eingeführt. Er konnte zeigen, daß bei positiver Formogelreaktion, d. h. schneller Gelierung des Plasmas (aber nicht des Serums) auf Formalinzusatz ein hoher Fibrinogengehalt vorliegt. Wenn das Serum schnell geliert, ist ein Globulin vermehrt. Später haben verschiedene Untersucher gefunden, daß die Geschwindigkeit der Formolgelreaktion meistens dem Gehalt an γ-Globulin parallel geht. In gewissen Fällen verursacht auch die β-Fraktion eine schnelle Gelierung.

Die meisten der sogenannten Labilitätsproben des Serums sind nur qualitative Indikatoren der Serumzusammensetzung, die sowohl eine Globulinzunahme als auch eine Abnahme des Albumins anzeigen können (siehe z. B. (13a)). Dies gilt vor allem von der in Europa sehr verbreiteten *Takatareaktion* und von der in Amerika viel benutzten *Hangerschen Probe*. Diese Proben wurden anfangs als „Leberproben" aufgefaßt, wo-

Ganz besonders wichtig ist die Transportfunktion fur Substanzen, die an sich nicht wasserloslich sind, aber im Blut in Losung gehalten werden mussen Dies gi vor allem fur die *Fette*, die im Blut teilweise als *Lipoprotein* zuruckgehalten werden. Die großte Menge des Nahrungsfettes wird aber in Form kolloider Partikelchen — Chylomicronen — im Blut transportiert Die Lipoproteine sind deshalb kaum als eine primäre Transportform des Neutralfettes zu betrachten Das Cholesterin wird tei weise als Lipoprotein transportiert Es ist noch vollkommen offen, wie die Verbin dung zwischen Lipoid und Protein zustande kommt

Es sind wie uberall in der Lehre von den Blutproteinen, drei Methoden die fur da Studium der Lipoproteine von ausschlaggebender Bedeutung waren, die Elektro phorese, nach TISELIUS frei, oder an festem Substrat (Papier, Starke usw) de Ultrazentrifugierung entweder mit Bestimmung der Sedimentation oder der Flotati (GOFMAN und seine Gruppe) und zuletzt die Fällung der Proteinfraktionen nach COHN und ihre Modifikationen

Der erste, der sich fur eiweißgebundenes Fett (Lipoproteine) interessierte, war MACHEBOEUF (44), der schon im Jahre 1929 durch fraktionierte Fallung ein Protein aus Pferdeblut darstellen konnte, das einen konstanten Fettgehalt hatte (Coenapse) (S 62 Diese Fraktion, die cholesterinfrei war, erwies sich spater als ein α Globulin D nächste Stufe in unserer Erkenntnis wurde durch die Zusammenarbeit von BLIX und TISELIUS (45) erreicht Diese Forscher fanden, daß im Menschenplasma nicht nur die α Fraktion, sondern auch die β Fraktion des Globulins bedeutende Mengen von Fett enthält Sie konnten aber auch kleine Mengen von Fett im Albumin und in d r γ Fraktion nachweisen Somit war erwiesen, daß der großte Teil des eiweißgebun denen Fettes in den α und β Fraktionen zu finden ist Diese Tatsache ist in allen weiteren Untersuchungen bestatigt worden

Bei Versuchen in der Ultrazentrifuge uber die Molekulargroße der verschiedenen Eiweißkorper im Blute hat PEDERSEN (46) gefunden, daß eine besondere Kompo nente, die er mit X bezeichnete, sehr fettreich war Diese Fraktion ist elektrophore tisch großtenteils ein β Globulin, das bei der Cohnschen Fraktionierung in die Fraktion III—0 geht PEDERSEN studierte ihre Eigenschaften bei wechselnder Dichte der Losung und fand daß die langsame Sedimentation nicht mit einem kleinen Molekulargewicht zu erklaren war Dies war im Gegenteil sehr groß, 10^6 Dagegen lag das spezifische Gewicht des Molekuls sehr nahe an dem der Losung, 1,03 Die Frage wurde in großem Maßstabe von GOFMAN (47) und seiner Gruppe in Berkeley, Califor nia, aufgegriffen, die zeigen konnten daß die Flotation, d h das Aufsteigen der leichten fetthaltigen Partikel bei der Ultrazentrifugierung (vgl die Separierung von Sahne aus Milch) besser analysiert werden kann, wenn man Verdunnungen des Plasmas mit Salzlosungen geeigneter Konzentration bereitet (In diesem Zusammen hange sollen einige methodische Bemerkungen gemacht werden S_{20} bedeutet Sedi mentationskonstante bei 20° Sie wird in Svedbergeinheiten (S) ausgedruckt S_f i t dagegen nicht Sedimentierung, sondern das Gegenteil, Aufsteigen, Flotation (f), und wird nur bei den Lipoproteinen verwendet, weil sie die einzigen Proteine sind, die die Oberfläche steigen konnen) Durch Verwendung von verschiedenen Verdunnunge konnte die Gruppe in Berkeley nachweisen, daß es anscheinend eine ganze Reihe von Molekulargroßen bei diesen flotierenden Proteinen gibt, die durch S_f-Werte zwischen 2 und 40 reprasentiert werden Ob diese Unterschiede tatsächlich eine chemische Ursache haben oder ob sie nur fließende Übergange bei wechselnder Aggregation aus drucken, muß noch erwiesen werden Was aber großes Aufsehen erregt hat und die

pathische" oder als symptomatische betrachtet werden In diesem Abschnitt werden die genetisch bedingten Storungen behandelt (siehe auch S 486)

Zuerst aber eine rein prinzipielle Diskussion des Begriffes *„chemische Mißbildungen"* oder *„inborn errors of metabolism"*, „angeborene Stoffwechselstorungen" GARROD (20) Diese Krankheiten, bei denen offenbar der normale Stoffwechsel an irgendeinem Punkt unterbrochen ist, haben viel zum biochemischen Verständnis des metabolischen Geschehens beigetragen Die mit ihnen gewonnenen Einsichten sind erst durch die neuen Isotopenuntersuchungen ergänzt worden Neue genetisch bedingte Stoffwechselkrankheiten werden immer noch entdeckt, analysiert und in ihrem Erbgang festgestellt

Manchmal gelingt es, die Natur der Stoffwechselstorung so weit aufzuklären, daß die Ursache festgestellt werden kann Es stellt sich dabei sehr oft heraus, daß ein bestimmtes Enzym in seiner Funktion gestort ist Auch gibt es eine Reihe von Krankheiten, die als verminderte Produktion irgendeines spezifisch wirkenden Proteins gedeutet werden konnen, z B die Hamophilie Da die Enzyme auch Proteine sind, ist es verlockend die ganze Gruppe der chemischen Mißbildungen als primäre Storungen der Synthese jeweils eines bestimmten Eiweißkörpers zu betrachten Dies gewinnt Bedeutung durch die heutige Erkenntnis, daß den Genen eine wichtige Funktion bei der Bildung von Proteinen zukommt Es wird heute allgemein diskutiert, ob im Genmolekul die Nucleinsaure allein eine Art Matrize fur die Eiweißbildung ist oder ob sie dabei immer mit Eiweiß verbunden bleibt Wenn diese Frage auch noch nicht gelost ist, kann man doch sagen, daß wahrscheinlich jedem spezifischen Enzym ein besonderes Gen entspricht Diese Erkenntnis wurde vor allem durch die geistreichen Studien uber die Biochemie der Neurosporamutanten von BEADLE (21) gewonnen Man kann wohl sagen, daß dieses Studium der genetischen Kontrolle des Stoffwechsels auch fur das Verständnis vieler Krankheitsbilder grundlegend geworden ist Der Stoffwechsel des Menschen wird von einem durch Gene kontrollierten Enzymmosaik geleitet Die chemischen Mißbildungen sind deshalb in der Regel durch den Verlust einer „Proteinmatrize" zu erklären

An dieser Stelle sollen die Storungen des Stoffwechsels der Kohlenhydrate, Lipoide, Pigmente usw, die durch angeborene Minderwertigkeit von Enzymsystemen hervorgerufen sind, nicht behandelt werden Es wird lediglich ein allgemeines Schema fur die Manifestationsweise der angeborenen Stoffwechselstorungen gegeben (Abb 73)

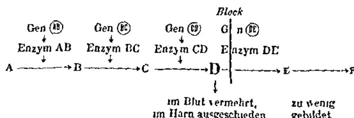


Abb 73 *Schema einer angeborenen Stoffwechselstorung* Diesem Schema

auftritt Die Therapie besteht in *Zufuhr* von E das normal zu F weiter verandert wird

tionen für endokrine Zustände ist noch keineswegs geklärt, sollte sich aber als fruchtbares Feld für weitere Forschungen erweisen

In letzter Zeit ist das Interesse für Kohlenhydrate, die an Eiweiß gebundenes Vorkommen sehr groß geworden, vor allem die Frage nach der Bedeutung der *Glykoproteine* bei Zuständen mit Inflammation oder Gewebszerfall ist für den Arzt wichtig Schon 1930 (52) wurde erkannt, daß es ein sogenanntes „akutes Phasen-Globulin" gibt, das bei akuten Infektionen in vermehrter Menge vorkommt Besonders von HEDLUND (54) wurde diese Fraktion untersucht, wobei die Eigenschaft bestimmte Pneumococcentypen zu agglutinieren, für ihre Bestimmungsmethode maßgebend war Später stellte sich heraus, daß das in Amerika beschriebene „C-reactive protein" wahrscheinlich mit diesem akuten Phasenglobulin identisch oder wenigstens nahe verwandt ist Die amerikanischen Autoren haben das „C-reaktive Protein" kristallisiert Der Leser wird für das Studium dieser Frage auf die Arbeit von McCARTY (53) verwiesen Durch Antiseren wurde nachgewiesen daß diese Proteinfraktion wahrscheinlich kein normaler Plasmabestandteil ist, sondern erst bei Infektionen entsteht HEDLUND (54) studierte die Frage sehr eingehend Er konnte zeigen daß das akute Phasenglobulin (aPG) bei den meisten fieberhaften Krankheiten in vermehrter Menge nachzuweisen ist Auch bei afebrilen Zuständen läßt es sich manchmal z B beim Hypernephrom und bei chronischer Polyarthritis nachweisen Die Erhöhung der FSR kommt langsamer zustande als die Vermehrung des aPG Die Vermehrungen des α Globulins bei Nephrose veranlassen keine Zunahme des aPG Beim Herzinfarkt ist die Reaktion positiv Ganz neu ist eine Untersuchung die die frühere Lehre von der Zugehörigkeit des aPG zu der α Fraktion erschüttert Es wurde nachgewiesen, daß das aPG mit der γ Fraktion wandert Die Mitteilungen über die Natur der Proteinfraktion hatten hauptsächlich eine indirekte Stütze Mit Elektrophorese auf festem Substrat (Stärke) wurden verschiedene Elektrophoresefraktionen auf aPG Gehalt titriert, es wird behauptet, daß dieses Protein in der γ Fraktion vorhanden ist (54a)

Die Stellung des *Haptoglobins* scheint noch nicht endgültig geklärt zu sein Dieses Globulin soll in der α Fraktion enthalten sein und gehört zu den Glykoproteinen Seine Affinität zum Hämoglobin wurde von POLONOWSKY (55) nachgewiesen und sein Vorkommen in der Klinik gemeinsam mit JAYLE untersucht

Früher wurde auch von kohlenhydratbindendem Albumin gesprochen Es hat sich aber herausgestellt, daß diese Glykoproteinfraktion wahrscheinlich durch ungenügende Abtrennung der α Globuline vom Albumin bei den Fällungsreaktionen entstanden ist Die Fraktionen von McMEEKIN und von KEKWICK waren somit elektrophoretisch nicht Albumin sondern α_1 Globulin Andere α Globuline mit hohem Gehalt an Kohlenhydraten wurden besonders von BLIX und seiner Gruppe studiert Sie enthalten ungefähr 30% Kohlenhydrate hauptsächlich als Hexose und Hexosamin Die von BLIX (1954) zuerst beschriebene Sialinsäure scheint bei diesen Substanzen eine große Rolle zu spielen In der γ Fraktion sind gewöhnlich nur wenig Kohlenhydrate vorhanden Dagegen ist die α_2 Fraktion reich an Kohlenhydraten und auch in der β Fraktion werden sie gefunden Bei pathologischen Globulinvermehrungen sind Unterschiede in dem KH Gehalt von Bedeutung auch bei der Hypergammaglobulinämie Eine gründliche Durcharbeitung dieses Gebietes mit Hilfe der Papierelektrophorese wird von großer klinischer Bedeutung sein Grundlage des Nachweises der Glykoproteine auf dem Papier sind ihre Oxydierbarkeit durch Perjodsäure und die Färbbarkeit des Oxydationsproduktes durch Schiffs Reagens Es ist

BENNHOLD (25) hat 1954 den Fall einer gesunden Frau beschrieben bei der *kein Serumalbumin* zu finden war (S 466) Die Untersuchung einer Reihe von Eiweiß substanzen mit spezifischer Wirkung die in der Albuminfraktion vorkommen wäre bei solchen Kranken wichtig

Mit Ausnahme des Antihämophilieglobulins das wohl gewissermaßen selbst als Enzym funktioniert sind alle bis jetzt genannten Krankheiten nicht als Storungen der Enzymsynthese sondern des Proteinaufbaues zu betrachten Japanische Forscher (26) haben ein Krankheitsbild beobachtet das als Wegfall der Katalasefunktion im Blut gedeutet wird Es wurde die Beobachtung gemacht daß bei einem Kranken mit nekrotischen Geschwuren im Mund beim Spulen mit Wasserstoffperoxyd kein Schaumen auftrat Es zeigte sich daß im Blut des Kranken die Katalase fehlte Andere Mitglieder derselben Familie hatten ebenfalls nekrotische Prozesse in der Mundhohle und zeigten auch einen Mangel an Katalase Das Krankheitsbild wird *Akatalasamie* genannt und ist bis jetzt nur aus Japan beschrieben Es wird wahrscheinlich recessiv vererbt

Eine andere Krankheit bei der ein besonderes Enzym fehlt ist die *idiopathische Methamoglobinamie* (S 794) bei der offenbar eine Reductase die normalerweise das Methamoglobin zu Hamoglobin reduziert nicht gebildet wird (GIBSON) (27)

BENNHOLD (28 32) war der Erste der die Vehikelfunktion der Bluteiweißkorper erkannte und studierte Seit seinen ersten Arbeiten wurden eine Reihe von spezifisch stoffbindenden Eiweißkorpern gefunden Am besten untersucht sind vielleicht die drei metallbindenden (Eisen Kupfer Zink) Globuline Das kupferhaltige Protein das sogenannte Coeruloplasmin hat im letzten Jahr eine gewisse klinische Bedeutung erlangt Es hat sich gezeigt daß bei der erblichen *Wilsonschen Krankheit* mit Basalganglienstorungen und Lebercirrhose offenbar diese Fraktion stark vermindert ist (40) Sicher gehoren zu dem Bilde auch andere Storungen wie z B eine Veränderung der renalen Tubulusfunktion aber es ist moglich daß eine mangelhafte Coeruloplasminsynthese die primäre Ursache ist Die bedeutenden Ablagerungen von Kupfer in der Leber konnen moglicherweise die Lebercirrhose erklaren Auch die Basalganglienschädigung wird neuerdings als Folge einer chronischen Kupfervergiftung angesehen Wahrscheinlich sind die Verhaltnisse etwas verwickelter da das Coeruloplasmin Kupfer sehr fest bindet und deshalb nicht mit dem Transferrin verglichen werden kann Das lose gebundene Kupfer wird im Albumin angetroffen (S 461)

Neuerdings [illegible]

Kr nkheiten

Krankheiten

PAULING mei

Eiweißmolekul krankhafte Zustände hervorrufen konnen Wie auf so vielen anderen Gebieten der klinischen Proteinforschung war es die Elektrophorese die hier die Zusammenhänge klarte Besonders die neue Technik der Papierelektrophorese war von maßgebender Bedeutung PAULING und seine Schule untersuchten die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit von Hämoglobin bei verschiedenen Blutkrankheiten des Menschen Es stellte sich heraus daß bei der Sichelzellenanamie ein Hämoglobin vorkommt das eine besondere Wanderungsgeschwindigkeit hat und sich somit von dem normalen Hämoglobin trennen läßt Es wurde weiterhin gefunden daß dieses pathologische Hämoglobin in reduziertem Zustande eine andere Molekulform hat als das normale Die Bildung der Sichelzellen unter Luftabschluß hangt mit dieser Veränderung der Molekulform des reduzierten Hämoglobins in gesättigter

Serumalbumin

Die Pathologie des Albumins besteht fast ausschließlich in einer Herabsetzung des Gehaltes, hängt also wahrscheinlich mit einer mangelhaften Synthese zusammen. Eine pathologische Vermehrung des Albumins gibt es nicht. Bei Hypalbuminämie entsteht meist eine Verminderung des Gesamteiweißes im Blut, weil das Albumin den größten Teil der Serumproteine ausmacht. Es gibt aber auch zahlreiche Fälle, in denen ein niedriger Albumingehalt mit starker Globulinvermehrung verbunden ist. Unter solchen Umständen kann das Gesamtprotein sogar erhöht sein (Tab. 70). In diesen Fällen deckt erst eine genauere Untersuchung die wirkliche Lage auf. Beispiele einer solchen Störung sind die Lebercirrhosen, manche Fälle von schwerer Kollagenose sowie viele Myelome. Bei der Inanition und beim nephrotischen Zustand wird der Gesamtproteinwert niedrig. Es ist aus dem Gesagten offenbar, daß der in der älteren Literatur oft angegebene Albumin-Globulin-Quotient (A/G) wertlos ist, da die verschiedensten Störungen denselben Wert hervorbringen können! Überhaupt sollten niemals Prozentwerte, sondern nur Absolutwerte der verschiedenen Eiweißfraktionen angegeben werden.

Die schwerste Störung der Albuminsynthese führt zum Fehlen dieser Eiweißfraktion. Erst 1954 hat BENNHOLD (25) eine Patientin gefunden, deren Serum überhaupt kein Albumin enthält. Es ist möglich, daß dies ein genetisch bedingter Zustand ist. Über die näheren Symptome einer solchen Störung sind wir noch ungenügend unterrichtet. Es handelte sich um eine 30jährige Handarbeiterin, bei der eine Elektrophorese des Serums durchgeführt wurde, um eine erhöhte Blutsenkungsreaktion zu klären. Dabei wurde gefunden, daß das Serum kein Albumin enthielt. Die absoluten Globulinwerte waren normal. Eine positive Takatareaktion, eine Hypocalcämie von 8 mg% sowie ein Kongorotschwund von 61% gehörten mit zum Bilde. Ödeme sowie Zeichen einer Leber- oder Nierenschädigung waren nicht vorhanden. Zugeführtes Albumin soll langsamer als normal aus dem Kreislauf verschwinden.

Unser Wissen über Gründe und Folgen einer Verminderung des Serumalbumins sind recht vollständig, da Verminderungen geringeren Grades ein sehr gewöhnliches Symptom sind. Am übersichtlichsten sind die Verhältnisse wohl bei der schweren *Inanition*. Bei modernen Untersuchungen über den Hungerzustand wurde behauptet, daß man eine bestimmte Grenze finden könnte, bei der der Albuminwert so niedrig geworden ist, daß sogenannte Hungerödeme entstehen. Es hat sich aber später gezeigt, daß eine solche Grenze nicht nachweisbar ist. Es gibt Hungerfälle mit schweren Ödemen ohne starke Herabsetzung des Albumins, andererseits gibt es schwere Hypalbuminämien ohne Ödem (HOTTINGER und Mitarbeiter (61)). Offenbar sind hier eine Reihe von Faktoren, wie z. B. der Bestand an Vitamin B_1 wirksam. Wir konnten in Zusammenarbeit mit PEDERSEN 1949 (62) einen Fall von schwerster Hypoproteinämie nach einer langwährenden, durch einen Abdominaltyphus hervorgerufenen Inanitionsperiode beobachten. Der Kranke hatte mehrere Monate nicht essen können und wurde in einem elenden Zustande ins Spital eingeliefert. Hier fand man eine Hypoproteinämie von 2,8 g/100 cm³. Die Verteilung der verschiedenen Fraktionen zeigen Abbildung 74 und Tabelle 70. Sowohl das Albumin als auch das γ-Globulin — bestimmt mit freier Elektrophorese nach Tiselius — hatten stark abgenommen. Dagegen waren α- und β-Globuline nicht vermindert. Alle unsere Bemühungen durch proteinreiche Nahrung, Plasmainfusionen usw. die Proteinsynthese zu fördern, waren vergebens. Das Gewicht des Kranken nahm stetig zu, was durch enorme Ödeme zu erklären war. Auffälligerweise konnte durch Quecksilberdiuretica eine erhöhte Diurese

BENNHOLD (25) hat 1954 den Fall einer gesunden Frau beschrieben, bei der *kein Serumalbumin* zu finden war (S 466) Die Untersuchung einer Reihe von Eiweißsubstanzen mit spezifischer Wirkung, die in der Albuminfraktion vorkommen, wäre bei solchen Kranken wichtig

Mit Ausnahme des Antihämophiliеglobulins, das wohl gewissermaßen selbst als Enzym funktioniert, sind alle bis jetzt genannten Krankheiten nicht als Störungen der Enzymsynthese, sondern des Proteinaufbaues zu betrachten Japanische Forscher (26) haben ein Krankheitsbild beobachtet, das als Wegfall der Katalasefunktion im Blut gedeutet wird Es wurde die Beobachtung gemacht, daß bei einem Kranken mit nekrotischen Geschwüren im Mund beim Spülen mit Wasserstoffperoxyd kein Schäumen auftrat Es zeigte sich daß im Blut des Kranken die Katalase fehlte Andere Mitglieder derselben Familie hatten ebenfalls nekrotische Prozesse in der Mundhöhle und zeigten auch einen Mangel an Katalase Das Krankheitsbild wird *Akatalasamie* genannt und ist bis jetzt nur aus Japan beschrieben Es wird wahrscheinlich recessiv vererbt

Eine andere Krankheit bei der ein besonderes Enzym fehlt, ist die *idiopathische Methämoglobinämie* (S 794), bei der offenbar eine Reductase, die normalerweise das Methämoglobin zu Hämoglobin reduziert, nicht gebildet wird (GIBSON) (27)

BENNHOLD (28, 32) war der Erste, der die Vehikelfunktion der Bluteiweißkörper erkannte und studierte Seit seinen ersten Arbeiten wurden eine Reihe von spezifisch stoffbindenden Eiweißkörpern gefunden Am besten untersucht sind vielleicht die drei metallbindenden (Eisen, Kupfer, Zink) Globuline Das kupferhaltige Protein, das sogenannte Coeruloplasmin hat im letzten Jahr eine gewisse klinische Bedeutung erlangt Es hat sich gezeigt, daß bei der erblichen *Wilsonschen Krankheit* mit Basalganglienstörungen und Lebercirrhose offenbar diese Fraktion stark vermindert ist (40) Sicher gehören zu dem Bilde auch andere Störungen, wie z B eine Veränderung der renalen Tubulusfunktion, aber es ist möglich daß eine mangelhafte Coeruloplasminsynthese die primäre Ursache ist Die bedeutenden Ablagerungen von Kupfer in der Leber können möglicherweise die Lebercirrhose erklären Auch die Basalganglienschädigung wird neuerdings als Folge einer chronischen Kupfervergiftung angesehen Wahrscheinlich sind die Verhältnisse etwas verwickelter, da das Coeruloplasmin Kupfer sehr fest bindet und deshalb nicht mit dem Transferrin verglichen werden kann Das lose gebundene Kupfer wird im Albumin angetroffen (S 465)

Neuerdings hat der Proteinchemiker PAULING (29) mit dem Ausdruck „*Molekularkrankheiten*" einen neuen Begriff in die Medizin eingeführt Die bisher aufgeführten Krankheiten sind zwar gewissermaßen auch als molekularbedingt zu deuten, PAULING meint mit seinem Begriff offenbar, daß ganz kleine Veränderungen [illegible]

[illegible] maßgebender Bedeutung PAULING und seine Schule untersuchten die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit von Hämoglobin bei verschiedenen [illegible]heiten des Menschen Es stellte sich heraus, daß bei der Sichelzellenanämie ein [illegible]globin vorkommt, das eine besondere Wanderungsgeschwindigkeit hat [illegible] somit von dem normalen Hämoglobin trennen läßt Es wurde weiterhin [illegible] daß d[illegible]

form

mit d

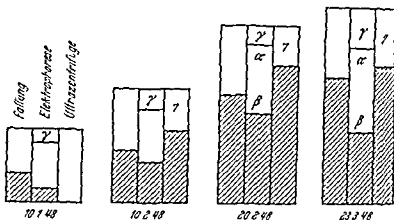


Abb 74 *Regeneration der verschiedenen Serumproteinfraktionen bei dem Kranken mit Hungerödemen* Der niedrigste Gesamtproteinwert (links) ist 2 8% der höchste 7 3% (nach PEDERSEN und WALDENSTRÖM)

hervorgerufen werden Eines Tages stellte der Kranke das Bild seiner Braut auf den Nachttisch und damit war die Abneigung gegen Nahrung verschwunden Sein Appetit war ausgezeichnet Anfangs nahm er an Gewicht stark ab, eine Folge der Ödemausschwemmung Die Serumproteine wurden rasch normalisiert (Abb 74) Nach sechs Wochen waren die Werte ungefähr normal Von WALLENIUS (63) konnte die Bildung von Antikörpern gegen Typhus genau untersucht werden (Abb 75) Im eiweißarmen hypoproteinämischen Stadium war der Antikörpertiter niedrig, stieg aber bei Zunahme der γ-Globuline auf pathologisch erhöhte Werte Die Beobachtung, die von WALDENSTRÖM und PEDERSEN (62) auch bei anderen Hypoproteinämien gemacht wurde, daß die Synthese von α und β Globulin offenbar noch ungestört weitergeht, wenn bereits ein Mangel an Albumin und γ-Globulin zu finden ist, ist ebenfalls sehr wichtig

Ein anderer Zustand mit bedeutender Verminderung des Gesamteiweißes ist die *Nephrose* Hier wurde erstmals von EPSTEIN ein Zusammenhang zwischen Eiweißverlust im Harn, Hypoproteinämie und Ödemen vermutet Die Verhältnisse sind aber keineswegs klar Vor allem ist es sehr unwahrscheinlich, daß allein die *auch bei* schwerer Proteinurie doch recht mäßigen Verluste an Eiweiß für den Proteinmangel im Blut verantwortlich sind Ein Gehalt von 15—30‰ Albumin im Harn bedeutet bei der gewöhnlich bei Nephrose vorhandenen Oligurie einen Eiweißverlust von weniger als 15 g/Tag, der bereits durch eine sehr geringe Zufuhr von Nahrungsprotein leicht gedeckt werden konnte NONNENBRUCH (64) hat von Nephrose ohne Nephrose berichtet und meint damit, daß es ein Blutproteinbild wie bei Nephrose, aber ohne Albuminurie, gibt *Es scheint jetzt ziemlich klar zu sein, daß das nephrotische Syndrom durch innere Störungen, vor allem der Albuminsynthese, erklärt werden muß* Die eigenartigen Spontanausschwemmungen von Ödem bei plötzlich eintretender starker Diurese sind noch ungeklärt und wohl am leichtesten als das Ende einer Diuresehemmung zu erklären Der bisweilen schlagende therapeutische Erfolg von ACTH, besonders nach dem Aussetzen des Mittels, der in manchen Fällen ein bleibender ist, wie auch wir gesehen haben, sowie die starke Diurese in einzelnen Fällen nach Gaben von Stickstofflost zeigen, daß hormonale und andere endogene Einflüsse das Bild plötzlich ändern können Ob durch Beendigung der ACTH-Zufuhr oder durch Gaben von Cortison die Produktion von Electrocortin (Aldocorton) in der Nebennierenrinde gehemmt und dadurch die Diurese vermehrt wird, ist schwer zu beurteilen

hervorgehoben werden daß die Sättigung der eisenbindenden Kapazität des Transferrins bei verschiedenen Krankheiten stark variiert Normal ist etwa ein Drittel des Transferrins mit Eisen beladen Bei therapeutischem Angebot kann also eine verhältnismäßig große Menge von Eisen gebunden werden Gerade das Gegenteil sieht man bei der Hämochromatose wo fast das gesamte Transferrin mit Eisen ständig beladen ist Hier wird deshalb auch ein kleiner Überschuß an Eisen nicht mehr durch Eiweiß gebunden Bei intravenoser Zufuhr treten deshalb schnell toxische Symptome auf Nur bei drei Zuständen ist die Gesamtmenge des Transferrins vergrößert und zwar in den letzten Monaten der Schwangerschaft (450 γ% Eisen) bei akuter Hepatitis und bei chronischem Eisenmangel Bei der letzteren Krankheit ist der Serumeisenspiegel so niedrig daß nur ein geringer Teil (1/10—1/20) des Transferrins mit Eisen beladen ist Bei großem Eisenverbrauch d h bei starker Blutneubildung z B bei der perniziosen Anämie in Remission sinkt das Serumeisen auf niedrige Werte Bei schlechter Blutneubildung z B bei der unbehandelten Perniciosa ist das Serumeisen oft erhoht fallt aber beim Eintreten eines hohen Fiebers schnell ab Die Transferrinmenge bleibt bei der perniziosen Anämie etwa normal Es wird also deutlich daß der Verbrauch von Eisen im Knochenmark oder in anderen Organen (Reticuloendothel ?) zwar den Serumeisenspiegel regelt das Transferrin jedoch nicht stark beeinflußt (S 838) Bei der akuten Hepatitis in der zweiten bis funften Woche sind Serumeisen und Transferrin gleichzeitig erhoht Diese Tatsache fur die noch keine Erklärung gefunden wurde zeigt deutlich daß die Leber am Eisenstoffwechsel beteiligt ist Der Eisengehalt unterliegt sicheren Tagesschwankungen wobei offenbar die Bindungsverhältnisse wechseln (VAHLQUIST) (39)

Kupfer wird offenbar primär an das Albumin gebunden geht aber dann relativ rasch in die α_2 Fraktion uber unter Bildung von *Coeruloplasmin* Bei der Wilsonschen Krankheit ist diese Synthese behindert und radioaktives Kupfer bleibt abnorm lang in der Albuminfraktion (BEARN und KUNKEL (40) GUBLER et al (41))

Wie bekannt kommt das *Calcium* im Plasma in zwei Formen vor ionisiert und nicht ionisiert Die letztere Form ist hauptsachlich an Carboxylgruppen verschiedener Eiweißstoffe gebunden Das *Albumin* hat das hochste Bindungsvermogen fur Calcium Das γ Globulin dagegen bindet wenig Eine nahere Diskussion dieser wichtigen Verhaltnisse findet man auf S 869 außerdem bei GUTMAN (42) Es gibt keine

daß ein Mitglied der α Fraktion ein spezifisches Bindungsvermogen fur Thyroxin besitzt und so mit dem Transferrin vergleichbar ist Mit radioaktivem Jod markiertes Thyroxin wandert wenn es dem Serum zugesetzt wird mit dem α Globulin Das Bindungsvermogen dieses α Globulins fur Thyroxin ist offenbar beschrankt ähnlich wie das des Transferrins fur Eisen (HORST (43)) Fur Eisen und Jod gelten also ahnliche Verhältnisse

Bilirubin ist großenteils an Albumin gebunden Schon BENNHOLD (32) konnte nachweisen daß gewisse Medikamente wie z B Atebrin ebenfalls an Albumin gebunden werden Dies gilt nach Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Penicillin auch fur diese Substanz

ist dabei wahrscheinlich von maßgebender Bedeutung. Nur Studien an geeigneten Kranken mit Hilfe vom isotopenmarkiertem Eiweiß werden hier die Sachlage klären können.

Die Hypalbuminämie beim *Myelom* wird in einem speziellen Abschnitt behandelt.

Die *Lebercirrhose* war schon lange ein Beispiel für eine Krankheit mit Hypalbuminämie. Dieses Symptom ist sehr wichtig, weil es wahrscheinlich eine Rolle in der Ascitesgenese spielt. Es wurde schon hervorgehoben, daß eine positive Takatareaktion sowie andere sogenannte Kolloidstabilitätsreaktionen durch die Herabsetzung des Serumalbumins gewöhnlich bei gleichzeitiger Globulinvermehrung verursacht werden. Man nimmt an, daß die Verminderung des Albumins mit einer mangelhaften Bildung in der geschädigten Leber zusammenhängt. Dabei ist schwer zu sagen, ob die verminderte Albuminbildung eine primäre Erscheinung ist oder ob sie sekundär als Folge der vermehrten Globulinsynthese entsteht. Es gibt aber Fälle von Lebercirrhose, bei denen das Globulin kaum vermehrt ist bei bedeutender Herabsetzung des Albumins. Solche Fälle sprechen natürlich dafür, daß eine primäre Störung der Albuminbildung vorhanden ist. Der Verlauf der Hepatitis, bei der es frühzeitig zu einer Verminderung von Albumin und α_1-Globulin im Blut kommt, während die β- und γ-Globuline erst etwas später ansteigen (65), spricht ebenfalls dafür, daß der verringerte Albuminspiegel nicht kompensatorisch, sondern als Ausdruck einer Schädigung der Albuminsynthese zu deuten ist. Auch dieses Problem wird wohl erst durch die Zufuhr von isotopenmarkierten Proteinfraktionen gelöst werden können. (Hierüber McFarlane (65a).)

Die Bedeutung der Hypalbuminämie bei der Cirrhose für die Entstehung von Ödemen ist noch nicht erklärt. Die Hypalbuminämie wird meistens als einer der dominierenden kausalen Faktoren beim Entstehen des Ascites angeführt. Andererseits muß hervorgehoben werden, daß auch große Gaben von Albumin verhältnismäßig wenig Einfluß auf den Ascites haben.

Bei gewissen Formen von chronischer Leberschädigung, z. B. bei der sogenannten *biliären Cirrhose*, findet man oft keine Herabsetzung des Albuminwertes, und der einzige pathologische Serumeiweißbefund ist eine bedeutende Vermehrung der β-Fraktion, die mit dem vermehrten Lipoidgehalt des Plasmas in Verbindung gesetzt werden muß (Ahrens und Mitarbeiter (66)). In solchen Fällen ist das Serum klar, nicht milchig getrübt, was mit den hohen Lecithinwerten erklärt wurde. Wieder andere Störungen der Leberfunktion, wie z. B. die *cardiale Cirrhose*, können eine Herabsetzung des Serumalbumins mit Hypoproteinämie hervorrufen. Besonders hochgradig kann die Hypoproteinämie bei der konstriktiven Pericarditis mit sekundärer Leberstörung werden. Hier konnte Biörck (67) nachweisen, daß die Werte nach erfolgreicher Operation wieder normalisiert werden.

Bei einer Reihe von *Infektionen* ist eine Herabsetzung des Serumalbumins zu finden. Die Genese dieser Störung ist nicht klar, aber es ist verlockend, sie als Zeichen einer Leberschädigung zu deuten. In solchen Fällen ist die Hypalbuminämie meistens nur mäßig. Auch nach Traumen kommt ähnliches vor.

Man sollte meinen, daß herabgesetzte Serumalbuminwerte bei *Darmkrankheiten* häufig beobachtet werden können. Dies ist aber keineswegs immer der Fall. Auch bei chronisch diarrhoischen Zuständen kann die Resorption der Aminosäuren genügend sein. Bei gewissen Krankheiten des Dünndarmes, z. B. bei der Sprue in genuiner oder symptomatischer Form, wird eine Hypoproteinämie oft nachgewiesen. Dasselbe

Diskussion auf diesem Gebiet stark befruchtete war die Ansicht der Gofmangruppe daß gewisse Flotationswerte mit bestimmten Krankheiten zueinander in Beziehung gebracht werden konnen GOFMAN und seine Mitarbeiter studierten die Veranderungen im Flotationsdiagramm bei Kranken mit Zeichen von Gefäßsklerose und verglichen die Resultate mit denen bei Gesunden Nach ihrer Ansicht hatten die Fälle mit Atherosklerose vor allem der Coronargefaße, die sehr eingehend untersucht wurden einen besonders hohen Gehalt an S_f 11—20 Proteinen Diese Fraktion soll deshalb fur die Entstehung der atherosklerotischen Degeneration der Gefaßwände von Interesse sein Es kann aber noch nicht endgultig entschieden werden inwieweit die gefundenen Tatsachen wirklich fur die Pathogenese der Atherosklerose von maßgebender Bedeutung sind

Es schien wahrscheinlich daß eine Fraktionierung der Lipoproteine nach ihrer elektrischen Ladung d h elektrophoretisch auch fur klinische Fragestellungen wichtig sein wurde Solche Arbeiten sind in den letzten Jahren sehr zahlreich erschienen Besonders wurde das Verhalten zwischen α Lipoproteinen und β Lipoproteinen studiert Es muß betont werden daß es sich bei diesen Fraktionierungen nicht um chemisch einheitliche Substanzen handelt sondern daß es mehrere α Lipoproteine bzw β Lipoproteine gibt die sich durch serologische Methoden trennen lassen (KUNKEL 1950 (48))

Eine Reihe von klinischen Zuständen mit vermehrtem Lipoidgehalt im Plasma wurde elektrophoretisch und mit Fallungen nach der Cohnschen Methode untersucht Es stellte sich dabei heraus daß die β Lipoproteinfraktion gewohnlich stark vermehrt war die α Lipoproteine dagegen oft vermindert waren Daraus wurde von mehreren Autoren (BARR et al (49)) der Schluß gezogen daß eine Verschiebung des Verhaltnisses β zu α Lipoprotein wahrscheinlich fur Atherosklerose prädisponieren wurde Solche Veränderungen der Serumproteine wurden auch bei Nephrose Myxodem und gewissen Lipoidosen gefunden also bei Krankheiten die angeblich fur Atherosklerose pradisponieren (Auch die Lipoproteine die nach GOFMAN zu der wichtigen S_f 11—20 Gruppe gehoren sind Mitglieder der β Lipoproteinfraktion) Sehr aufschlußreiche Versuche von BARR und Mitarbeitern haben gezeigt, daß Zufuhr von oestrogenen Substanzen die Verteilung der Plasmalipoide auf verschiedene Eiweiß fraktionen weitgehend beeinflußt Der Cholesteringehalt der β Fraktion nimmt ab und die α Fraktion enthalt mehr Cholesterin Nach Aussetzen der Hormonbehandlung gehen die Veranderungen wieder zuruck Diese Tatsachen wurden auch von MALMROS (50) und Mitarbeitern genau studiert Von SWAHN (51) wurde dazu eine Methode ausgearbeitet die eine Bestimmung der Lipoproteine bei der Papierelektrophorese ermoglicht

Neuerdings wird die Entdeckung daß Heparin fur die Klarung von lipamischem Serum von großer Bedeutung ist sehr eifrig weiter bearbeitet (51 a) Heparin beeinflußt offensichtlich die Große der Lipoproteinaggregate Die Klarung konnte somit als eine Verkleinerung der Partikelchen gedeutet werden Der ganze Mechanismus ist noch nicht genau analysiert Es scheint aber, daß noch weitere Faktoren beteiligt sind z B der Heparincofaktor der auch fur die antikoagulatorische Wirkung mit verantwortlich ist

Eine weitere wichtige Transportfunktion der Lipoproteine beruht auf ihrer Fahigkeit fettlosliche Hormone und Vitamine im Plasma zuruckzuhalten Der Transport oestrogener Hormone ist offenbar an ein spezifisches β Lipoprotein gebunden Auch die Vitamine A und E sind im β Lipoprotein vorhanden Die Bedeutung dieser Funk

später eingehend diskutiert. Auch bei *Kranken mit Lebercirrhose* geht eine einmal entwickelte Hypergammaglobulinämie nur selten wieder zurück. Ob sie durch das weitere Verbleiben vom *Hepatitisvirus* im Körper zu erklären ist, wissen wir noch nicht. Die Gammafraktion kann *nämlich auch bei* der alkoholischen Lebercirrhose vermehrt sein, wenn auch *durchschnittlich* weniger als bei der posthepatitischen. Die Ursachen für dieses Verhalten kennen wir noch nicht und man muß wohl zugeben, *daß die diesbezüglichen Theorien grau sind. Die γ-Fraktion ist bei der Cirrhose* wie bei dem *Lymphogranulom* breit. Eine andere chronische Infektionskrankheit mit erhöhtem γ-Globulin und erniedrigtem Albumin ist Kala-azar. Auch bei der *Endocarditis lenta* und bei anderen langdauernden Infektionen ist die γ-Globulinfraktion oft erhöht (Abb. 79).



Abb. 76. *Eine Reihe typischer Papierelektrophoresediagramme des Serums* bei verschiedenen Krankheiten mit gestörtem Bluteiweißbild

Als Reaktion auf akute Infektionen findet man dagegen meistens eine Zunahme der α-Globuline, die auch bei Gewebszerfall, Infarkten, Tumoren, Frakturen vermehrt gebildet werden.

jedoch noch nicht endgültig geklärt welche Teile der Glykoproteine hauptsächlich für die Farbreaktion verantwortlich zu machen sind

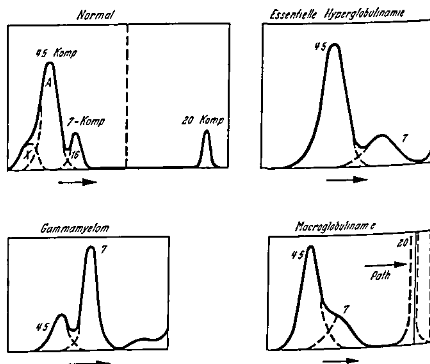
Es soll in diesem Zusammenhange darauf hingewiesen werden, daß PEDERSEN (56) bei seiner Erforschung der ultrazentrifugalen Komponenten des Serums einen besonderen Eiweißkörper beschrieben hat — das Fetuin — das offenbar einen großen Kohlenhydratgehalt besitzt Elektrophoretisch ist es ein α Globulin und macht beim Kalb einen großen Teil des Serumproteins aus Das Molekulargewicht wurde von PEDERSEN zu 50000 bestimmt Die bedeutende Verschiedenheit zwischen den Blutproteinen bei Kuh und Kalb zeigt, daß hier die Placentarschranke sehr dicht sein muß was ja auch mit der Mehrschichtigkeit der Zellenmembran gut übereinstimmt Beim Menschen dagegen wo die Grenze nur durch die Dicke *einer* Zellschicht gesetzt wird ist die Zusammensetzung der Blutproteine bei Mutter und neugeborenem Kind etwa gleich Sogar Antikörper können wie VAHLQUIST (57) gezeigt hat die Placentarschranke passieren Die großen Moleküle in den α und β Fraktionen können aber wahrscheinlich nicht auf das Kind übergehen Dies gilt auch für die Isohämagglutinine Es scheint sicher daß später auch Antikörper durch die Muttermilch dem Kinde passiv zugeführt werden also während der Zeit in der die γ Globulinsynthese noch nicht aktiv geworden ist Die eigene Produktion von γ Globulin kommt wahrscheinlich erst im fünften Monat in Gang Über Zustände mit unzureichender γ Globulinsynthese Seite 458

Unter den Störungen des Eiweißstoffwechsels ist die Bildung von *Amyloid* eine der rätselhaftesten Amyloid wurde vor genau 100 Jahren zum ersten Mal beschrieben und als Folge von chronischen Infekten besonders nach langwierigen Eiterungen studiert Anfangs hat man angenommen daß Amyloidablagerungen in den inneren Organen wie Leber Milz Niere irreversibel seien Später lernte man aber die exakte klinische Diagnostik und vor allem durch die Leber und Milzpunktion gelang es Amyloid intra vitam nachzuweisen und sein Verschwinden bei Besserung der Grundkrankheit histologisch zu demonstrieren H WALDENSTRÖM (58—59) konnte (1927) in fünf Fällen mit ausheilenden tuberkulösen Prozessen durch Leber und Milzpunktion ein Verschwinden des Amyloids histologisch nachweisen Leider wurden die Versuche in späterer Zeit nicht wiederholt so daß wir nichts von der Veränderung der Bluteiweißfraktionen während Entwicklung und Besserung der Amyloidose wissen Die jetzige Seltenheit von schweren fistulierenden Prozessen bei Tuberkulose oder bei septischen Infektionen macht das Studium dieser Fragen schwierig Bei gewissen Krankheiten mit Herabsetzung von Albumin und gleichzeitiger Globulinzunahme wie z B Lebercirrhose kommt Amyloid offenbar nicht vor Dagegen ist es beim Myelom gar nicht selten zu finden und auch bei der chronischen Polyarthritis kann es vorkommen Hier ist es verlockend das Vorkommen mit der Eiweißstörung in Verbindung zu bringen Schwer zu erklären ist die sogenannte primäre Amyloidose wo die Serumproteine angeblich normal sein können Auch ist es bekannt daß nutritive Verhältnisse (Caseinzufuhr) von Bedeutung sind Die Beurteilung dieser ganzen Frage wird dadurch erschwert daß ausgebreitete Amyloidablagerungen gewöhnlich auch die Nierenfunktion schädigen wodurch ein nephroseartiges Bild entstehen kann mit großen Eiweißverlusten im Harn durch welche die Möglichkeit sekundärer Veränderungen im Bluteiweißbild entsteht (LETTERER (60))

ohne Purpura, später hatte sie während kurzer Zeit ein typisches Schmetterlings-exanthem im Gesicht. Eine dritte Schwester war an klinisch typischem Lupus erythematodes disseminatus gestorben. Eine andere Kranke zeigte seit mehreren Jahrzehnten eine hohe Senkung. Bei ihr wurde eine gewaltige Zunahme der γ-Globuline nachgewiesen. Ihr Fall wurde lange Zeit als typische „essentielle Hyperglobulinämie“ bezeichnet, bis ein akuter Schub von Niereninsuffizienz, von einem Schmetterlingsexanthem begleitet, die Sache klärte. Nach einigen Wochen war diese Episode vorüber und die Kranke lebt seit zwei Jahren wieder symptomlos mit leichter Anämie und starker Hypergammaglobulinämie. Es ist möglich, daß familiäres Vorkommen bei diesen Krankheitszuständen nicht so selten ist wie man es sich heute vorstellt, da wir mehrere familiäre Fälle dieser Art gesehen haben.

Bei diesen Kranken mit starker Gammaglobulinvermehrung wurde von uns systematisch eine Reihe serologischer Reaktionen durchgeführt. Es konnte festgestellt werden, daß eine große Zahl der Kranken Agglutination von sensibilisierten Schafblutkörperchen zeigt, auch wenn sie keine Zeichen einer echten Polyarthritis haben. Sicher spricht diese Reaktion stark für Kollagenose, ist aber durchaus nicht für chronische Polyarthritis an sich beweisend. (Sie kommt dagegen nicht beim Myelom vor. Bei dieser Krankheit kommt als unspezifische Seroreaktion nur Vermehrung des antikomplementären Titers vor.)

Bei einer ganzen Zahl der Kranken mit chronischer benigner Hypergammaglobulinämie wurde, wie erwähnt, eine chronische orthostatisch ausgelöste Purpura gefunden.



...an
Er
Das
...ach

0 *Symptomatische Veränderungen im Serumeiweißbild* nach PEDERSEN und WALDENSTRÖM (Konzentration in g% Normalwerte bei 7 2 g% Gesamteiweiß)

I	Diagnose	Fällung Tot	Alb	Glob	Freie Elektrophorese Alb	α	β	γ	Ultrazentrifuge 4 5	7	19 20
	Normal (%)		64 70	30 36	50 58	6 12	13 21	17 22	73 88	11 24	0 5
	(g%)	7 [illegible]	4 6 5 0	2 [illegible] 2 6	3 6 4 [illegible]	0 4 0 [illegible]	0 9 1 5	1 2 1 6	5 3 6 3	0 8 1 7	0 0 4
1	Inanition (S 466)	2 8	1 1	1 7	0 7	1 1	0 5	0 5			
2		4 3	2 1	2 2	1 7	1 1	0 7	0 8	2 7	1 [illegible]	
[illegible]		6 6	4 1	2 5	3 4	1 3	1 3	0 6	5 1	1 2	0 25
3		[illegible]3	4 8	2 5	3 8	1 0	1 0	1 5	5 8	1 0	0 5
	Sprue b ll Jejunitis (Fettleber)	3 5			0 [illegible]	0 7	0 [illegible]	1 6			
	Nephrose Lupus eryth ?	[illegible]0	1 8	5 2	1 6	0 7	1 1	3 6	3 0	[illegible]5	1 5
	Kimmelstiel Wilson	6 5	3 1	3 4	1 6	2 [illegible]	1 1	1 4	[illegible]6	1 [illegible]	0 5
	Cushingsche Kr	[illegible]1	4 9	2 2	4 2	0 5	1 3	1 1	[illegible]5	1 5	0 1
	Nephrose	4 5	2 1	2 4	2 0	1 4	0 [illegible]	0 6	3 0	0 6	0 [illegible]
	Xanthoma tub mit V pect	[illegible]	5 0	2 6	3 [illegible]	0 7	1 8	1 4			
	Myxödem	8 5	4 0	4 5	3 [illegible]	0 7	3 4	1 0	5 6	[illegible]9	—
	Biliäre Cirrhose	8 6	5 2	3 4	2 4	0 9	3 4	1 7			
	Lebercirrhose	10 8	2 8	8 0	[illegible]6	0 [illegible]	0 8	7 0	3	1	—
	Lymphogranulom	10 3	3 8	6 [illegible]	3 2	0 7	0 [illegible]	[illegible]	[illegible]6	4 7	—
	Kala azar	8 5	2 4	6 1					[illegible]1	3 [illegible]	0 [illegible]
	Lymphosarcom ventr u Purpura	9 [illegible]	3 9	[illegible]5	3 [illegible]	1 1	1 [illegible]	3 [illegible]	6 7	2 [illegible]	—
	Sarcoidosis	12 0	4 1	7 9	3 5	0 8	1 8	5 [illegible]	5 [illegible]	6 [illegible]	
	Sarcoidose u Purpura	9 3			3 [illegible]	1 0	1 2	3	[illegible]2	3 0	0 1
	Sial ad mitsch ni [illegible]	9 2	4 [illegible]	[illegible]8	3 [illegible]	0 [illegible]	1 8	3 1	6 1	3 0	0 1
	Lupus eryth dissem und Sialadenitis	8 [illegible]			Papier 3 0	0 9	0 8	[illegible]2			
Schwestern	Lupus eryth dissem und Purpura	10 3	4 0	6 3	3 3	1 0	1 1	4 9	6 8	3 5	—
	Lupus eryth dissem	8 [illegible]	4 [illegible]	[illegible]3	3 6	1 0	1 0	3 1	6 3	2 [illegible]	—
	Lupus eryth dissem	[illegible]1	3 3	8	3	0 7	0 [illegible]	3 8	6 [illegible]	[illegible]	—
	Lupus eryth dissem ( )	10 6	3 6	[illegible]0	3 [illegible]	1 [illegible]	4 2	1 8	5 0	5 0	0 6
	Agammaglobulinämie	[illegible]			Papier [illegible]2	1 0	1 2	0	2 4	0	0

fehlen, obwohl sie der β_2 und nicht der γ Fraktion angehoren Somit ist es mogl b daß rein funktionell die Grenze nicht zwischen β_2 und γ geht, sondern daß man eher von γ_1 ($= \beta_2$) und γ_2 sprechen sollte In einem später untersuchten Fall war die β_2 Fraktion vorhanden, wenn auch in verminderter Menge

Die weitaus bedeutungsvollste Gruppe unter den Antikorpern gehort zur γ Fraktion. Fast alle bekannten spezifischen Antikorper wurden hier gefunden und es ist eine wohlbekannte Tatsache, daß bei Krankheiten, die starke Immunisierungsprozesse auslosen wie z B Lymphogranuloma venereum und Kala azar, der Gehalt an γ Globulin gewaltig ansteigt um nach erfolgreicher Behandlung wieder zuruckzugehen (Abb 79) Das Knochenmark kann in diesen Fallen von Plasmazellen durchsetzt sein so daß sogar die Differentialdiagnose gegen Myelom schwierig ist

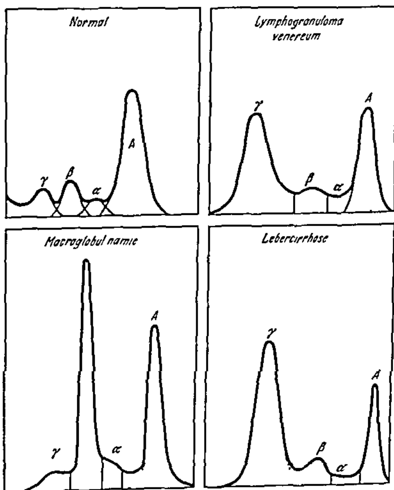


Abb 79 *Elektrophoresediagramme verschiedener Kran* ... *Vermehrung der γ Globuline*

Die wichtigsten Veran ... γ Globu ... bei den sogenannten *rheumatischen Krankheiten* ... wird bei ... nden heute allgemein von einer Krankheit der ... des M ... es ... Das neu geprägte Wort *Kollagenose* so ... hier e ... vorliegt

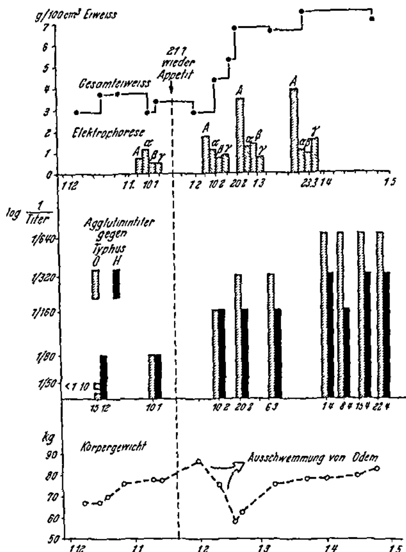


Abb. 75. *Verhalten der Antikörperbildung* und einiger anderer klinischer Beobachtungen bei dem im Text (S. 466) und in Abb. 73 beschriebenen Patienten mit Hungerödemen (nach WALLENIUS (63))

Es ist klar, daß eine gewisse Parallelität zwischen der Abnahme des Serumalbumins und der Ödembildung bei Nephrose besteht. Andererseits kommen auch Fälle mit niedrigem Serumalbumin ohne Ödeme vor, vor allem bei *Lupus erythematodes disseminatus*. Bei dieser Krankheit kann man extrem niedrige Albuminwerte mit kräftiger Zunahme des Globulins sehen, so daß das Eiweißbild im Blute fast demjenigen beim Myelom gleicht. Eine Ödembereitschaft braucht aber dabei nicht vorzuliegen. Auch in klinisch unklaren Fällen sieht man zuweilen bedeutende Hypalbuminämie ohne viel Ödeme und ohne beträchtliche Proteinurie. Die synthetische Funktion der Leber

Fibrinolysin zusammen Es ist heute klargestellt, daß ein besonderes Blutungsübel (z B nach großen Thoraxoperationen) durch Bildung von fibrinolytischen Faktoren hervorgerufen wird (86) Fibrinolysine konnen auch bei der chronischen Kollagenose (Lupus erythematodes), medullaren Metastasen eines Prostatacarcinoms (Tagnon) (der beruhmte Fall von Jurgens und Trautwein (87) gehort wahrscheinlich hierher) und selten beim Myelom gefunden werden Auch eine mangelhafte Retraktilitat des Gerinnsels wird bei Storungen der Plasmaproteine beobachtet Sie kommt z B nicht ganz selten beim Myelom vor Doch ist die objektive Bewertung dieser Beobachtungen sehr schwierig Bei der Macroglobulinämie kommt eine besondere Art von Blutungsbereitschaft der Schleimhaute vor Die zwei Purpuraformen: P hyperglobulinaemica (Waldenstrom (72)) und P kryoglobulinaemica werden auf Seite 474 und 483 diskutiert Sie haben offenbar nichts mit der Blutgerinnung zu tun, sondern sind als Endothelschaden aufzufassen Kongenitale Proteinstorungen, die gewisse Koagulationsfaktoren betreffen, wurden in der Einleitung zu diesem Kapitel erortert Es ist also eine Reihe von verschiedenen Koagulationsstorungen bei gestörtem Bluteiweißbild zu finden.

Das *Komplement*, das in der Serologie eine große Rolle gespielt hat, war lange Zeit chemisch schwer greifbar und mehrere Verfasser sahen in ihm den Ausdruck einer speziellen Funktion Im letzten Jahrzehnt konnte das Komplement aber chemisch gut identifiziert werden, nachdem sich herausstellte, daß mehrere Substanzen an der Komplementfunktion beteiligt sind Heute wird allgemein angenommen, daß vier solche „Stucke" zum Komplement gehoren Drei sind in gereinigter Form zuganglich (Pillemer (88)), C_1 (fruher Mittelstuck genannt, ein Globulin), C_2 (fruher Endstuck) und C_4 C_2 und C_4 enthalten viel Kohlenhydrat und sind demgemäß als Mucoproteine zu bezeichnen C_1 soll etwa 0,7% des gesamten Eiweißes im Serum des Meerschweinchens ausmachen Die elektrophoretische Zugehorigkeit dieser Stucke ist noch nicht endgultig entschieden C_3 scheint nicht an irgendeine spezielle Proteinfraktion gebunden zu sein

Der Komplementtiter eines bestimmten Serums wird von der Menge des „Stuckes", das den niedrigsten Titer hat, bestimmt Es ist somit der „Grenzfaktor" fur die Funktion des Komplements Normalerweise wird dies fur C_3 gelten Die verschiedenen Stucke haben aber nicht die gleichen Eigenschaften, z B wenn es gilt, die Blut Liquor-Schranke zu passieren, dadurch sind viele diagnostische Schwierigkeiten entstanden Die Frage nach der Bedeutung des Properdins wurde in den letzten Jahren eifrig untersucht Hieruber (88b)

Die antikomplementäre Wirkung von verschiedenen pathologischen Eiweißfraktionen wurde eifrig untersucht Es scheint wohl ziemlich sicher, daß nur gewisse Mitglieder der γ Globulinfraktion antikomplementar wirken, normales gereinigtes γ-Globulin hat einen antikomplementaren Effekt Auch pathologische Seren haben manchmal einen hohen Titer an einem antikomplementaren thermostabilen Faktor Dieser kommt z B. in Myelomseren vor, und zwar nur bei den γ Myelomen Aber auch andere Zustande, die mit Hypergammaglobulinamie einhergehen, konnen solche antikomplementare Faktoren im Serum hervorrufen Dies ist vor allem bei den Kollagenosen der Fall Olhagen (89) hat diese Frage sehr genau untersucht Auch bei Kala azar (Sen Gupta (90)), beim Lymphogranuloma venereum (81) und bei der Lebercirrhose kommt das Phänomen vor Offenbar ist der antikomplementäre Effekt nicht von der Große der γ-Fraktion an sich abhangig, da ein Serum mit viel γ-Globulin nicht, ein anderes mit weniger Globulin stark antikomplementar wirken kann

kommt bei pancreatogenen Diarrhoeen sowie bei der seltenen intestinalen Lipodystrophie vor. Auch muß man bei solchen Zuständen immer an die Möglichkeit von Fistelbildungen mit Resorptionsstörungen denken. Wir haben neulich in einem Falle mit Jejunitis eine hochgradige Verminderung des Albumins sowie starke Herabsetzung von Transferrin, Coeruloplasmin, eiweißgebundenem Jod und Prothrombin gefunden. Die Transportfunktion kann also in solchen Fällen schwer leiden.

Leider wird die bei chronisch nassenden *Hautkrankheiten* bisweilen vorkommende Hypalbuminämie oft übersehen. Sowohl beim Pemphigus wie bei den Erythrodermien wurden schwere Hypoproteinämien gefunden, die mit denen bei chronischen Verbrennungen wohl verglichen werden können. Im letzten Kriege wurde in der Militärmedizin großes Interesse für die Eiweißverluste bei ausgedehnten Hautschädigungen gezeigt. Dies ist therapeutisch ein wichtiges Gebiet.

Besonders aufschlußreich sind die von WUHRMANN und WUNDERLY (17) diskutierten *essentiellen Hypoproteinämien*. Natürlich ist bei diesen Fällen die Hypoproteinämie ebensowenig essentiell wie die von mir diskutierte „essentielle Hyperglobulinämie" idiopathisch auftritt. Bei manchen Hypoproteinämien ist eine natürliche Ursache der Störung aber nicht nachzuweisen. Eindrucksvolle Fälle dieser Art wurden von WUHRMANN und WUNDERLY angeführt; bei einem Kranken wurde bei der Sektion ein Sarcom des Dünndarmes gefunden. Die Eiweißstörung hatte jedoch bereits sechs Jahre fast unverändert bestanden. Der Zusammenhang zwischen Eiweißstörungen und sogenannten Sarcomen im Magendarmkanal ist sicher sehr verwickelt und sollte genau erforscht werden.

Klinisch bedeutet die Hypalbuminämie eine Herabsetzung des kolloidosmotischen Druckes im Plasma, da auch eine bedeutende Zunahme der Globuline die Albuminsenkung nicht kompensieren kann. Serumalbumin ist auch für die Wundheilung wichtig; deshalb kann die Herabsetzung der Albuminsynthese nach einem schweren Trauma die Wundheilung ungünstig beeinflußen.

Die Rolle des Serumalbumins bei der Zellernährung kann trotz ihrer Bedeutung hier nicht diskutiert werden (S. 394). Die Arbeiten von WHIPPLE und Mitarbeitern (69) waren grundlegend. Später hat SCHOENHEIMER (68) in seinem berühmten Buch die Idee vom dynamischen Zustande der Körperbestandteile weiterentwickelt.

Hyperglobulinämien

Vermehrung der γ-Globuline kommt bei vielen verschiedenen Krankheiten vor, von denen aber viele ätiologisch unklar sind (Tab. 70 und 71).

Als Musterbeispiel für das Studium der Gammaglobulinreaktion bei einer ätiologisch wohldefinierten Infektion haben PEDERSEN, SONCK und WALDENSTRÖM (70) Fälle ausgewählt, in denen eine *Virusinfektion* die Ursache einer schweren Hypergammaglobulinämie ist. Es war bekannt, daß viele Fälle mit Lymphogranuloma venereum [illegible]

[illegible] Wir sehen hier also eine jahrelang dauernde, an sich nicht tödliche Hyperergie gegen Lymphogranulomavirus, die durch kausale Therapie gebrochen wird. Die hyperergische Gammaglobulinämie bei den sogenannten essentiellen Hyperglobulinämien (Kollagenosen) ist dagegen nur selten dauerhaft reversibel. Sie wird

Menge im Blut vor. Das Gesamteiweiß war etwas erhöht (8,5%) mit 53% γ-Globulin. Eine Sektion konnte nicht durchgeführt werden. Dieser Fall steht einzigartig in der Literatur und eine Erklärung ist meiner Meinung nach nicht zu finden (siehe aber auch LUDIN (107)). Derartig hochgradige Vermehrungen der α_1-Fraktion sind rein symptomatisch durchaus selten. Andererseits ist es wohl kaum denkbar, daß nicht auch andere Autoren Alphamyelome gefunden hätten, wenn sie wirklich öfters vorkommen sollten.

Das *Betamyelom ist nicht sehr selten*, läßt sich aber klinisch von dem viel gewöhnlicheren Gammamyelom nicht sicher abtrennen (vgl. aber OLHAGEN, THORELL und WISING (109, 110)). Manchmal kann auch die elektrophoretische Trennung schwierig sein, weil die Wanderungsgeschwindigkeiten der Komponenten oft zwischen γ und β liegen. Somit waren also Übergänge, die auf ein schnell wanderndes γ oder ein langsam wanderndes β_2 zurückgehen, nicht selten. (Die ganze Frage der Charakterisierung der Globulinfraktionen nur nach der Wanderungsgeschwindigkeit ist ziemlich schwierig (70).) Nachdem die Betaglobulinfraktion eine Reihe von funktionell wichtigen Substanzen, vor allem das Betalipoprotein enthält, liegt natürlich die Frage nahe, ob man bei Myelom eine Zunahme von solchen normal vorkommenden Globulinfraktionen sehen kann. *In einem mit* PEDERSEN *beobachteten* Fall konnten wir zeigen, daß bei einer Kranken mit Betamyelom eine enorme Lipämie vorlag. Es ist wahrscheinlich, daß die primäre Störung hier eine starke Bildung von Betalipoprotein war. Sonst wurde bis jetzt bei Betamyelom keine isolierte Zunahme einer mutmaßlich normalen Fraktion gefunden. Die Studien in letzter Zeit über das Vorkommen von Lipoproteinen im Serum von Myelomkranken haben aber aufschlußreiche Resultate ergeben. Von LEWIS und PAGE wurde neulich eine Untersuchung der Lipoproteine bei 24 Kranken mit multiplem Myelom durchgeführt (111). Es wurde keine Korrelation zwischen dem Verhalten der Lipoproteine und dem der elektrophoretischen Proteinfraktionen gefunden. Das Serumcholesterin war in vielen Fällen niedrig. In fünf von den Gammamyelomen wurde ein pathologisches Lipoprotein *in der Gammafraktion gefunden.* Auf Kohlenhydrate im Protein wurde auch untersucht. Die Polysaccharide waren meistens vermehrt (112).

Die pathologischen Serumproteine beim Myelom können nicht nur elektrophoretisch sondern auch mit der Ultrazentrifuge charakterisiert werden. Wir haben in Zusammenarbeit mit PEDERSEN diese Frage bei einer Reihe von Fällen untersucht (100) (Abb. 77). Es zeigte sich dabei, daß unter den pathologischen γ-Komponenten fast alle eine entsprechende Erhöhung der sogenannten 7-Komponente *zeigten.* In gewissen Fällen kamen verwickeltere Verhältnisse vor. So war in einem *Falle* die gewaltige Zunahme des γ-Globulins zum größten Teil mit dem Vorliegen eines Globulins mit der Sedimentationskonstante 11 S zu erklären. Bei den *Myelomen* mit vermehrtem β-Gehalt kam zweimal eine 11 S-Komponente vor. In keinem Myelomserum wurde eine pathologische Vermehrung der 20 S-Komponente *gefunden.* In auffallend vielen solchen Seren wurde diese Komponente überhaupt *vermißt.* In vereinzelten Fällen konnten weder durch Elektrophorese noch durch *Ultrazentrifugierung* irgendwelche Abweichungen vom Normalen gefunden werden. Von mehreren Autoren wurde behauptet, daß dies ein Zeichen von Eiweißverlusten durch den Harn beim Vorliegen stärkerer Bence-Jones-Proteinurie sei. Normale *Blutproteine kamen aber auch ohne Proteinurie vor.* Bei den verschiedenen Arten von *Eiweißstörungen* konnten wir weder histologisch noch *klinisch Unterschiede* nachweisen. Die Fälle mit typischem klinischem Bild ohne Störung des Bluteiweißmusters sind überhaupt schwer zu erklären.

Tab 71 *Essentielle Veränderungen im Serumeiweißbild* (Konzentrationen in g/100 cm³ Serum) nach PEDERSEN und WALDENSTRÖM

Fall	Diagnose	Fällung Tot	Alb	Glob	Freie Elektrophorese Alb	α	β	γ	Ultrazentrifuge 4 5	7	11	19—20
\	Essentielle Hyperglobulinämie	80	51	29	33	06	28	13	60	20		—
L	Essentielle Hyperglobulinämie und Purpura	100	45	55	40	05	15	40	64	34		02
T	Myelom (β lipo)	114	32	82	21	09	08 67 02	07	49	65		—
l	Myelom (β)	114	36	78	30	03	69	12	49	39	26	—
O F	Myelom (γ)	135	20	115	17	08	17	93	34	101		—
J	Myelom (*normo*)	*87*	*60*	*27*	*55*	*09*	*14*	*09*	*74*	*11*		*02*
I	Macroglobulinämie I	115	44	71	33	06	08 63	05	53	07		[illegible]
B	Macroglobulinämie II	106	46	60	35	05	1[illegible]	52	49	24		33

Vom Verfasser wurde seit etwa 1940 eine Gruppe von Kranken beobachtet bei denen eine Störung der Proteinbildung vorlag Obwohl diese Kranken an keiner der diagnostizierbaren Krankheiten mit Serumeiweißveränderungen wie Myelom Lebercirrhose oder Polyarthritis litten zeigten sie eine über Jahrzehnte bestehende hohe Blutsenkung Eine Zunahme der γ Globuline und eine dadurch verursachte hohe Senkungsreaktion waren führende Symptome des Zustandes der deshalb essentielle Hyperglobulinämie genannt wurde (Abb 77) Der weitere Verlauf der Fälle wurde genau verfolgt Es gibt immer noch einige Fälle bei denen auch nach mehr als fünfzehnjähriger Beobachtung keine klinische Diagnose gestellt werden kann Vielleicht besteht die Krankheit hier in einer gestörten Eiweißbildung sui generis d h einer *Molekularkrankheit des Serumeiweißes* Die meisten Kranken zeigen aber irgend welche Symptome die als kollagenoseverdächtig bezeichnet werden können Wir sind heute geneigt diese idiopathische Hypergammaglobulinämie' meistens als Zeichen einer sogenannten Hyperergie zu deuten So haben wir Fälle gesehen bei denen die ersten Symptome nur in leichter normochromer Anämie und Leucopenie mit hoher Senkung bestanden In den folgenden Jahren haben aber die Kranken *einen oder* mehrere Schübe von Symptomen durchgemacht die am besten als, Lupus erythematodes disseminatus gedeutet werden können

Eine Kranke litt z B seit mehr als zehn Jahren an Hyperglobulinämie und chronischer Purpura ohne andere Symptome Sie wurde als Purpura hyperglobulinaemica bezeichnet (71 72) Sie machte später einen kurzen Schub *mit hohem Fieber, Nieren* insuffizienz und reichlich L E Zellen im Blut durch Nach der Behandlung des akuten Schubes mit großen Cortisongaben ist wieder der ursprüngliche chronische Zustand mit Purpura hyperglobulinaemica und bedeutender Gammaglobulinvermehrung zurückgekehrt Ihre Schwester hatte auch lange eine hohe Blutsenkung gezeigt, aber

Nur wenige pathologische Substanzen sind so beruhmt geworden wie der Bence Jones Eiweißkorper (BJK) im Harn bei Myelom Lange Zeit galt dieser Korper als das wichtigste Kennzeichen eines Myeloms Wahrscheinlich ist diese Popularität dadurch zu erklaren, daß seine Eigenschaften ungewohnlich sind und daß der Nachweis der an sich nicht schwierig ist, die Schnelldiagnose einer bemerkenswerten Krankheit ermoglichte Weitere Forschungen haben gezeigt, daß die Kriterien für den Nachweis eines BJK wahrscheinlich weniger streng gefaßt werden mussen als vorher geschehen ist Andererseits ist das Vorliegen eines BJK fur Myelom fast beweisend wenn auch eine andere Systemkrankheit, z B eine lymphatische Leukamie in Frage kommen kann Von sehr kompetenten Beobachtern wird auch behauptet, daß man den BJK bei Kranken mit Knochenmetastasen finden kann Dies scheint aber noch nicht vollkommen eindeutig erwiesen Die Eigenschaften des BJK beim Erwärmen, Kochen und Abkuhlen des Harnes sind so wohl bekannt daß es sich erubrigt sie hier anzufuhren Andererseits muß betont werden, daß wahrscheinlich die Elektrophorese von Harn in der Zukunft wertvollere Beiträge zur Identifizierung von pathologischem Harneiweiß liefern wird *Die Häufigkeit des BJK im Harn bei Myelom wird sehr verschieden angegeben Die alte Kahlersche Trias vom Jahre 1889 war 40 Jahre lang fur die Diagnose maßgebend* Knochenschmerz Deformität, Albuminurie In der jetzigen Zeit werden die wichtigsten Zeichen im Röntgenbild Bluteiweißbild und Sternalpunktat gefunden Viele Autoren glauben aber falschlicherweise immer noch, daß der BJK ein häufiges Symptom der Krankheit ist Von *13 konsekutiven Fallen,* die vom Autor (120) beobachtet wurden *hatten anfangs* nur drei eine Ausscheidung von BJK Es ist also ganz deutlich, daß die Abwesenheit dieses Symptoms diagnostisch wenig Bedeutung hat

Die Stellung des BJK im Proteinstoffwechsel ist noch immer vollkommen unklar *Chemisch zeigt diese Substanz ein bemerkenswertes Verhalten dadurch* daß bei ihrer Hydrolyse kein Methionin entsteht (DENT und ROSE (121)) Das Molekulargewicht ist offenbar klein, dies erklärt die leichte Filtration durch die Glomerularmembran Wahrscheinlich wechselt die Molekulargroße aber ziemlich stark (122) was damit daß der BJK sicher nicht einheitlich ist gut vereinbart werden kann Die Substanz *wurde mehrfach kristallisiert, wobei die Kristallform stark wechselte* Grundliche Untersuchungen mit serologischen Methoden werden diese Probleme weiter klären Es wird dabei die Heterogenität des BJK sicher noch deutlicher werden (THIJE (123))

Macroglobuline und Kryoglobuline

Große Mengen von Globulin geben dem Serum immer eine erhohte Viskosität
... der gewohn
...olo
...seht
...ne

daß die Zunahme der Viscositat bei Temperaturerniedrigung abnorm ... t
WALDENSTROM hat fur die Charakterisierung dieser Proteine einen Temperatur Viscositätsindex eingefuhrt in dem das Verhältnis

$$\frac{100 \quad (\text{relative Viscositat bei } 13^\circ)}{(\text{relative Viscosität bei } 37^\circ)}$$

bestimmt wird Werte uber 120 sind als pathologisch zu betrachten Besonders bemerkenswert in dieser Hinsicht sind die sogenannten Kryoglobuline

WALDENSTRÖM) Auch normochrome Anämie mit Leucopenie kam oft vor Von erschiedenen Seiten wurde behauptet, daß diese Abnahme der roten und weißen lutkorperchen serologisch, d h durch Lysine oder Agglutinine bedingt sei Es ist uch sehr wahrscheinlich — aber schwer zu beweisen — daß die Purpura durch ndothelschädigung der kleinen Gefaße nach Auftreten von Endothelantikorpern ervorgerufen wird Somit wären auch diese Symptome mit einem hyperergischen ustand in Verbindung zu bringen Es ist also klar, daß in diesen Fallen die Zunahme es gesamten γ Globulins durch die Vermehrung einer Reihe von verschiedenen Globulinen hervorgerufen ist Dies wird durch die Breite der Gammazacke illu triert (Hingegen finden wir z B beim Myelom eine hohe schmale Zacke) Somit aren also diese Falle mit ihrer starken Zunahme des γ Globulins als Reaktion gegen ewisse bis jetzt unbekannte, Stimuli zu betrachten

Zu den Hauptfunktionen derjeniger Zellsysteme, die die Bluteiweißkorper auf auen gehort zweifelsohne die Fahigkeit *Antikorper* gegen Antigene zu bilden Es urde schon betont, daß der Korper auf gewisse Noxen (stress) mit einer Produktion on Fibrinogen und α Globulin in vermehrter Menge antwortet Dies gehort offenbar u den unspezifischen Abwehrreaktionen Die wahren spezifischen Antikörper ge

n Typhus sowie Tatsachen, die Autoren als γ_1 ezeichnet wird, in Wirklichkeit mehr mit dem γ Globulin als mit dem β Globulin erwandt ist Nach dem Aminosäurengehalt der zwei Fraktionen zu beurteilen, urden sie Gleichheiten zeigen, die sie als besondere Gruppe gegen die anderen erumproteine abgrenzen (73—75) In der Ultrazentrifuge haben diese Fraktionen ft dieselbe Sedimentationskonstante und auch ihr Verhalten bei der Cadmiumreak ion sowie bei Gelierung (Formolgel und Alkazid) zeigt eine weitgehende Ähnlichkeit

Der Autor hat vor kurzem zusammen mit KULNEFF und PEDERSEN (23) drei eren bei Hypo oder Agammaglobulinämie in der Ultrazentrifuge studiert Es eigte sich hierbei daß die gesamte 7 Komponente mit der γ Fraktion verloren egangen war (Abb 78) Die β_2 Fraktion konnte nicht so eingehend untersucht erden es ist aber auffallend, daß Isoagglutinine bei der Agammaglobulinämie

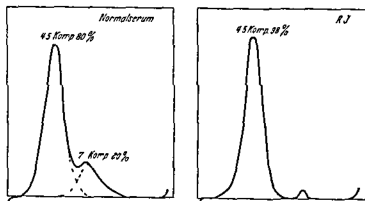


Abb 78 *Ultrazentrifugendiagramme* von Normalserum sowie vom Serum eines Kranken mit Agammaglobulinämie in dem die 7 S Komponente fehlt (nach KULNEFF PEDERSEN und WALDENSTRÖM)

Das Vorkommen einer Globulinfraktion, die durch Quecksilbersalze (Hayemsche Lösung!) fällbar ist. Verdünnen des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung (statt Hayemscher) verhindert im letzteren Falle die Verklumpungen in der Kammer.

Eine charakteristische Eigenschaft der hochviscosen Seren ist meistens das Vorkommen einer starken *Euglobulinreaktion*, d. h. Ausflocken bei Verdünnung mit Wasser oder Dialyse gegen Wasser. Das ausflockende Globulin ist dabei meistens dem Kryoglobulin gleichzusetzen. Diese Globulinfraktionen zeigen bei der Ultrazentrifugierung oft auch eine sehr hohe Sedimentationskonstante (18—20 S), was bedeutet, daß sie in die Gruppe der Macroglobuline von PEDERSEN und WALDENSTRÖM gehören. Es ist leicht verständlich, daß ein großes Molekül mit einem Gewicht von etwa einer Million nicht unter allen Umständen in Lösung bleiben kann.

Macroglobuline kommen bei einer besonderen Krankheit, nämlich bei der von PEDERSEN und von WALDENSTRÖM (72, 135) beschriebenen *Macroglobulinämie* vor. Im Serum findet sich ein Globulin, das sich elektrophoretisch entweder als γ- oder als β_2-Globulin verhält oder intermediär zwischen beiden wandert. Die elektrophoretische Zacke ist immer hoch und scharf wie bei einer Systemkrankheit (Myelom, Leukämie) und nicht breit wie bei den symptomatischen Hypergammaglobulinämien, z. B. bei Kollagenosen, Lebercirrhosen, Lymphogranuloma venereum usw. Das Krankheitsbild wird charakterisiert durch eine normochrome, in den Endstadien sehr schwere Anämie, durch gewöhnlich normale Leucocytenzahlen mit Tendenz zur Lymphocytose sowie durch ein Knochenmark, das von kleinen lymphocytenartigen Zellen durchsetzt ist. Das Serumalbumin nimmt meistens sehr stark ab bei gewaltiger Zunahme des pathologischen Globulins. Gesamteiweißwerte bis 12 g/100 cm³ mit 7 g Globulin wurden verzeichnet. Ödeme kommen oft vor, desgleichen eine hämorrhagische Diathese mit Schleimhautblutungen aus Nase und Mund sowie Blutungen im Augenhintergrund. Purpura ist dagegen selten. Wunden bluten sehr lange nach und auch die Koagulationszeit kann verlängert sein. Es ist möglich, daß die Störung der Blutkoagulation durch Vorkommen von Heparin im Blut hervorgerufen wird. Diese Annahme erhält vielleicht eine gewisse Stütze in der Tatsache, daß Gewebsmastzellen im Sternalmark reichlich vorkommen (136).

Die Diagnose ist klinisch gewöhnlich aus dem Markbefund zu stellen. Es kommen aber auch Fälle vor, die bei der Punktion ein normales Mark zeigen. Gegen Myelom ist die Krankheit klinisch abzugrenzen, weil keine Knochenzerstörung und folglich auch keine Knochenschmerzen vorkommen. Gegen lymphatische Leukämie spricht der niemals leukämische Blutbefund sowie das Ausbleiben stärkerer Lymphdrüsenschwellungen, wenn auch palpable Drüsen zum Bild gehören. Die Anämie ist progredient. Die Kranken sterben kachektisch, oft mit großen Ödemen, die vielleicht mit der Hypalbuminämie in Verbindung zu setzen sind. Der Verlauf kann sehr protrahiert sein. Für die Orientierung ist das positive Ausfallen der Euglobulinprobe mit destilliertem Wasser sowie die starke Serumviscosität mit hohem Temperaturindex von Bedeutung. Beweisend ist das Resultat der Ultrazentrifugierung. Über serologische Untersuchung und Analyse der Aminosäuren bei der Macroglobulinämie haben HABICH (137), WUHRMANN, WUNDERLY und HÄSSIG (138), ÅGREN (139), MANDEMA, VAN DER SCHAAF und HUISMAN (140) berichtet.

In den letzten Jahren wurde gefunden, daß sowohl Kältegelierung des Serums wie Auftreten von Kryoglobulinfällungen und Globulin mit hoher Sedimentationskonstante ($S_{20} = 18$—20 S) oft bei Lupus erythematodes disseminatus zu finden sind. Solche Fälle sollten nicht als Macroglobulinämie diagnostiziert werden. Auch

Wir wissen zwar nicht, ob dies richtig ist, und es wäre wahrscheinlich richtiger, von *einer Störung im* Stoffwechsel der Zwischensubstanz (z. B. von einer Desmose) zu sprechen. Das Wort Kollagenose hat sich aber eingebürgert, und ich werde es deshalb verwenden, bis ein besseres geprägt worden ist.

KLINGE (76) kommt das große Verdienst zu, die Zusammenhänge mit dem Rheumaproblem klar gesehen zu haben, und seine Darstellung des Gebietes im Jahre 1933 ist heute klassisch geworden. Er betont darin, daß die Veränderungen des Bindegewebes im Körper des Rheumakranken viel weiter verbreitet sind als man es zunächst angenommen hatte. Das wichtigste in seiner Darstellung war aber wohl der Nachweis, daß ähnliche histologische Veränderungen auch bei hyperergischen Zuständen zu finden sind. Im Jahre 1941 zeigte dann KLEMPERER (77), daß auch Lupus erythematodes und Sklerodermie ähnliche histologische Bilder zeigen. RICH (78) stellte 1947 auf Grund der Ähnlichkeit der Läsionen mit experimentell durch antigenes Eiweiß beim Kaninchen hervorgerufenen eine neue, zusammenfassende Theorie dieser Krankheiten auf. Er sammelte auch eine Reihe von klinischen Beobachtungen über die Wirkungen von gewissen Medikamenten, die hyperergische Reaktionen bei Kranken hervorgerufen hatten. Nach seiner Ansicht waren die Kollagenosen als Hyperimmunisierungen aufzufassen, was natürlich die Veränderungen in der γ-Fraktion gut erklären würde.

In letzter Zeit wurde die chemische Grundlage der *Wassermannschen Reaktion* weitgehend geklärt (siehe A. B. LAURELL (79)). Die Verhältnisse sind sehr kompliziert, aber die neue präparative Technik mit Elektrophorese auf festem Substrat hat eine bessere Trennung ermöglicht. Im Normalserum wurden in der γ-Fraktion und in einigen Fällen auch in der β_2-Fraktion Proteine isoliert, die eine positive Wassermannreaktion verursachten. Bei der echten syphilitischen Wassermannreaktion sind die Verhältnisse offenbar nicht einheitlich. Bei Primärsyphilis wurden in der γ-Fraktion Reagine gefunden, die wahrscheinlich auch mit der sogenannten falschen Wassermannreaktion bei gewissen Krankheiten zu tun haben. Solche biologischen, aber falschen Wassermannreaktionen wurden z. B. beim Lupus erythematodes schon früh im Krankheitsverlauf nachgewiesen (HASERICK und LONG (80), BLOM (81)). Im Serum von Kranken mit sekundärer oder Spätsyphilis kamen Reagine sowohl in der γ-Fraktion als auch unter den β_2-Globulinen vor.

Die eiweißchemische Beurteilung der *Blutkoagulation* ist noch keineswegs möglich. Es wurde eine Reihe von verschiedenen Faktoren bei der Blutgerinnung gefunden, die bis jetzt aber nur durch ihre Wirkung und nicht durch ihre chemisch feststellbaren Eigenschaften nachzuweisen sind.

Unter den serologischen Teilsymptomen der chronischen Kollagenose sieht man auch das Auftreten von Koagulationsstörungen. Die sogenannte Hemmkörperhämophilie wurde zuerst von DEUTSCH (82) bei der Dysproteinämie näher abgegrenzt und als Immunisierung gegen Thromboplastin durch wiederholte Transfusionen gedeutet. Es hat sich später gezeigt, daß solche Gerinnungsstörungen auch spontan bei der Kollagenose vorkommen (NILSSON und WENCKERT (83)). Auch nach der Gravidität können ähnliche Störungen beobachtet werden. Es ist wahrscheinlich, daß die Entwicklung von solchen spezifischen Antikörpern als ein Zeichen einer allgemeinen Hyperaktivität der Gammaglobulinbildung aufzufassen ist. Von LÜSCHER und LABHART (84) und von UEHLINGER (85) wurden Antithrombine bei der Dysproteinämie untersucht. Andere Gerinnungsstörungen hängen mit dem Auftreten von

klinische Diagnose lautet also Lupus erythematodes, auch wenn diese „Krankheit“ jahrelang symptomlos verlaufen ist, mit nur kleinen akuten Schuben. Hier paßt wirklich der von DAMESHEK gebrauchte Vergleich mit dem Eisberg. Der kleine sichtbare Teil der Krankheit ist oft sehr wenig ansehnlich, das Wesentlichste bleibt versteckt.

Meiner Meinung nach ist es gar nicht unwahrscheinlich, daß manche der Blutproteinstorungen, die wir noch nicht genug kennen, wirklich *essentiell* sind, d. h. daß die veränderte Eiweißsynthese die Ursache fur das ganze Krankheitsbild ist. Sichtbar sind eine leichte Anämie und eine hohe Blutsenkung, nur gelegentlich treten auch andere Symptome „an die Oberflache“. Die tiefere Basis des Krankheitsgeschehens ist aber die gestorte Eiweißsynthese, die eventuell die *Erklärung der sogenannten Hyperergie bei den Kollagenosen* geben wird.

Somit wird das Studium der Klinik der Bluteiweißkorper letzten Endes durch unsere Kenntnisse von den proteinbildenden Matrizen gefordert.

Störungen im Aminosäurenstoffwechsel

Die sogenannten angeborenen, erblichen Storungen im Aminosäurenstoffwechsel sind in ihrer Art sehr verschieden. Es gibt die typischen intermediären Storungen, bei denen die enzymatische Überfuhrung einer Substanz A in die nächste metabolische Stufe B gestort ist. Diese Storungen konnen schematisch durch den Wegfall eines Enzyms AB gedeutet werden. Beispiele dieser Art sind die Alkaptonurie, eine gewisse Art der Cystinurie (S. 489) und die sogenannte Follingsche Krankheit, bei der die Anlage zur Ausscheidung von Phenylbrenztraubensaure im Harn vererbt wird. Auch die äußerst seltene Tyrosinose ist moglicherweise eine analoge Krankheit. Grundsatzlich anders liegen die Verhältnisse bei denjenigen Fällen von Cystinurie, die heute gewohnlich als Fanconisyndrom bezeichnet werden. Hier kommt eine erbliche Ausscheidung von Cystin im Harn vor, die jedoch mit Glucosurie, Phosphaturie und generalisierter Aminoacidurie verbunden und nach den letzten Untersuchungen wohl als eine „primäre“ Nierenkrankheit aufzufassen ist. Auch bei der Wilsonschen Krankheit, die bei den Storungen im Eiweißhaushalt behandelt wurde (S. 459), kommt Aminoacidurie vor. Bei der in den letzten Jahren genau studierten Galactosämie wird ebenfalls eine bedeutende Ausscheidung von Aminosauren im Harn beobachtet.

Die klassische, genetisch bedingte Storung im Aminosäurenstoffwechsel ist die *Alkaptonurie*, die schon Ende der achtziger Jahre beschrieben wurde. Verdacht auf Alkaptonurie muß dann entstehen, wenn ein Harn ausgeschieden wird, der bei alkalischer Reaktion an der Luft nachdunkelt. Das Vorkommen der Homogentisinsäure in großen Mengen erklärt diese Pigmentbildung. Alkaptonurischer Harn reduziert wie Zuckerharn, Hefegärung beeinflußt die reduzierende Fahigkeit des Harns aber nicht. Die Ausscheidung der Homogentisinsaure ist viele Jahrzehnte lang das einzige klinische Symptom. Nach dem 40. bis 50. Lebensjahr tritt bei den befallenen Individuen oft eine chronische Gelenkkrankheit auf, die als Osteoarthrose aufgefaßt wird. Offenbar hängt dies mit der Einlagerung von Pigment in den Knorpel zusammen, wobei eine sogenannte Ochronose entsteht, bei der alle Knochen dunkelbraun bis schwarz gefarbt werden können. Auch eine Hemmung der Komplementfunktion im Plasma, die zu falschen Wassermannreaktionen gefuhrt hat, wird gefunden. Die

Myelom

Das Myelom wurde immer als Hauptbeispiel für Krankheiten mit tiefgreifender Veränderung des Serumproteinstoffwechsels betrachtet. Seine Stellung als Krankheitsbegriff ist immer noch nicht endgültig entschieden. Von den Pathologen wird hervorgehoben, daß das destruktive Wachstum für Tumornatur spricht. Anderer

wird also am besten als eine unbegrenzte Wucherung des Plasmazellenorgans betrachtet (91—93).

Hauptsächlich von dänischen Autoren (BING, PLUM (94, 95), GORMSEN (96)) wurde hervorgehoben, daß die Plasmazellenwucherung und die begleitende Globulinzunahme stark dafür sprechen, daß die Plasmazellen an der Bildung von Serumglobulin beteiligt sind. Die ganze Frage ist experimentell schwer zu lösen, aber es ist wohl jetzt sicher, daß Plasmazellen und Zellen der lymphatischen Reihe an der Bildung von Serumglobulinen beteiligt sind (BJORNEBOE (97), FAGRAEUS (98)).

Die Störungen der Serumproteine beim Myelom sind mannigfaltig. Das Serumalbumin wird niemals in vermehrten Mengen gebildet, eine starke Stütze für die Ansicht, daß die Plasmazellen mit der Albuminsynthese nichts zu tun haben.

Die weitaus gewöhnlichste Störung im Serumeiweißbilde bei Myelom ist eine starke Vermehrung der γ-Fraktion. Wie bereits hervorgehoben wurde, ist die Gammazacke im Elektrophoresediagramm immer hoch und schmal, wahrscheinlich weil verhältnismäßig wenige Mitglieder der „γ-Familie" vermehrt vorkommen. Nach unserer Erfahrung scheint es, daß regelmäßig die Vermehrung nur einer Fraktion zu finden ist und sogenannte Mischformen, bei denen auch die α-Fraktion vergrößert ist, immer als symptomatische Reaktionen, z. B. auf Infektionen oder Frakturen, gedeutet werden können.

Die Alphafraktionen im Globulin spielen im Stoffwechsel eine große Rolle. Ihr Bildungsort ist bis jetzt nicht entschieden. Vielleicht könnten Studien beim Myelomkranken hier unsere Kenntnisse bereichern. Vermehrung der Alphafraktion ist in den großen kasuistischen Sammlungen von Myelomfällen überaus selten (99—103). Dies wäre eigenartig, wenn die Myelomzelle Alphaglobulin bilden könnte. Nach der verhältnismäßig großen Erfahrung des Verfassers sowie in den meisten Sammlungen von Elektrophoresediagrammen, die von anderer Seite veröffentlicht wurden, kommen überhaupt keine sogenannten Alphamyelome vor. Die Kasuistik von WUHRMANN und WUNDERLY (103—106) ist die einzige Ausnahme. Diese Autoren haben eine Reihe von Fällen als Alphamyelome bezeichnet. In den allermeisten war aber die Zunahme von Alphaglobulin sehr gering und muß meiner Meinung nach als rein symptomatisch betrachtet werden. Es ist z. B. bekannt, daß nach Frakturen eine Zunahme der α_2-Fraktion gesehen wird. Bei zwei Kranken wurden aber höhere Mengen gefunden. Ein Fall hatte nur 4,5% Totaleiweiß, davon 23% Alphaglobulin, was keine maximale Zunahme bedeutet und bei Hypoproteinämie wohl nicht selten ist. Der andere Fall von SANDKÜHLER (108) publiziert, hatte *ein diffuses Myelom* im ganzen Skelett mit Bence-Jones-Proteinurie. Plasmazellen kamen in vermehrter

offenbar durch die sogenannte Dopaoxydase gebildet, die ein Chromogen, das wahrscheinlich mit dem Dihydroxyphenylalanin verwandt ist, oxydiert (S 438) Der Albinismus ist sicher erblich und die Kranken sind fast alle homozygot, bei den Eltern wird eine hohe Zahl von Verwandtenehen festgestellt Man sieht aber auch eine dominante Vererbung Konkordantes Vorkommen bei eineiigen Zwillingen wurde mehrfach beschrieben Die Storung ist nicht sehr selten und kommt mit einer Haufigkeit von etwa 1 10000 vor

Es ist eigenartig, daß so viele intermediare Storungen gerade im Tyrosinstoffwechsel genetisch bedingt sind Die Gruppe der hierhergehorigen chemischen Mißbildungen ist in Abbildung 80 grob schematisch dargestellt (vgl S 457, Abb 73)

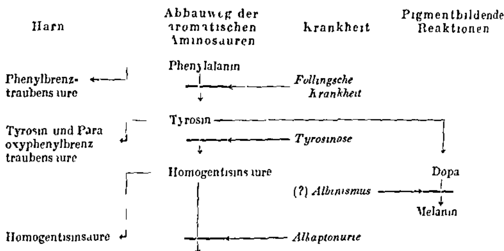
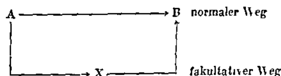


Abb 80 *Schematische Darstellung der Storungen des Tyrosinstoffwechsels*

Ahnliche Storungen im Stoffwechsel anderer Aminosauren, z B des Tryptophans Leucins oder Histidins, kennen wir (noch?) nicht Dagegen ist eine gewisse Form der Cystindiathese vielleicht nicht nur eine Krankheit der Nieren, sondern auch eine metabolische Storung

Die Frage, warum bei der „Blockade" eines metabolischen Umwandlungsweges das Leben immer noch moglich ist, kann teilweise durch nur partielle Storung der Bildung des entsprechenden Enzyms hypothetisch erklart werden Bei Homozygotie ist diese Moglichkeit weniger wahrscheinlich In vielen Fallen kann der Stoffwechsel mehrere (fakultative?) Wege gehen Es ist moglich, daß bei Blockierung des „normalen" Weges ein anderer quantitativ an Bedeutung gewinnt Folgendes Schema konnte diese Auffassung veranschaulichen



In der letzten Zeit wur' eine neue Storung des intermediaren Tryptophanstoffwechsels f' ' iert dem *malignen Carcinoid* mit großen Metastasen (,C ом (146)) wird sehr viel Oxytryptamin gebildet

Die ganze Frage nach der wahren Natur der pathologisch vermehrten Proteinfraktionen beim Myelom ist sehr schwer zu beurteilen Sicher werden in der Zukunft serologische Methoden hier weiterhelfen, aber die Schwierigkeit liegt darin, daß die Präparation reiner Proteinfraktionen für Antigendarstellung bis jetzt nur schwer erreichbar ist KUNKEL, SLATER und GOOD (113) haben ein zuverlässiges Antigammaserum dargestellt WUHRMANN, WUNDERLY und HASSIG hatten 1950 (114) Untersuchungen auf diesem Gebiet unternommen Sie fanden eine immunologische Spezifizität der vermehrten β Fraktion, dagegen keine solche bei γ-Myelomen In letzter Zeit wurde auch von GITLIN (115) in den Vereinigten Staaten und von HASSIG Untersuchungen über quantitative Bestimmung von verschiedenen Proteinen mit Fällungsmethoden durchgeführt Die letzte große Arbeit auf dem Gebiet der serologischen Charakterisierung der Myelomproteine wurde von SLATER, WARD und KUNKEL 1955 (116) publiziert Untersuchungen mit Hilfe von Antiseren gegen zehn isolierte Proteinfraktionen die gegen das jeweilige Protein offenbar spezifisch waren ergaben daß alle Myelomproteine mit Ausnahme von nur einem γ Myelom, mit Antiseren gegen normales γ Protein gefällt wurden Die γ Myelomproteine reagierten dabei starker als die β Myelomproteine wenn die Fällung mit Antiseren gegen verschiedene Präparationen von normalem, humanem γ Globulin sowie gegen Kaninchen γ Globulin durchgeführt wurde Sehr schöne Versuche wurden mit der Agarmethode von OUCHTERLONY durchgeführt, in denen eine immunologische Heterogenität selten, aber in zwei Fällen sicher nachgewiesen werden konnte, und zwar in den der Kombination von β mit γ Globulin Diese Untersuchungen beweisen, daß jedes untersuchte Myelomserum ein spezifisches Protein in vermehrter Menge enthält Die im pathologischen Geschehen des Myeloms ganz zentrale Frage ob die vermehrten Proteine als pathologisch, d h im normalen Plasmaprotein nicht vorkommend, oder als Zunahme einer besonderen Fraktion zu betrachten sind konnte nicht endgültig gelöst werden Es wurde aber die Hypothese aufgestellt, daß die Myelomeiweiße wenn auch nicht normal, so doch mit dem normalen Protein verwandt sind

Eine andere Methode um Proteine zu charakterisieren ist die Analyse der vorkommenden Aminosäuren nach Hydrolyse Solche Arbeiten wurden von mehreren Autoren beim Myelom durchgeführt (118, 119) Es scheint daß die Aminosäurenmuster im normalen γ Globulin und im Myelomglobulin grundsätzlich gleich sind wenn auch gewisse individuelle Verschiedenheiten bestehen Es ist wahrscheinlich daß die Arbeiten von PUTNAM (117), der die Charakterisierung der endständigen Aminosäuren durchführt eine gute Grundlage für diese Diskussion geben werden

Wir wissen somit wenig von der wahren Natur der pathologisch vermehrten Globulinfraktionen beim Myelom Die Prüfung der serologischen Reaktionen in Myelomseren zeigt bisweilen eine Vermehrung des antikomplementären Titers, die sich als sogenannte Eigenhemmung bei der Wassermannschen Reaktion äußert Dagegen findet man selten andere serologische Phänomene, die sonst bei der Hypergammaglobulinämie beobachtet werden nämlich heterophile Antikörper, Agglutinine für sensibilisierte Schafblutkörperchen oder Antistreptolysine Solche Reaktionen werden oft bei Zuständen mit breiter γ Fraktion gefunden Es ist möglich daß dieser Unterschied dadurch erklärt wird daß beim Myelom hauptsächlich eine oder wenige Mitglieder der γ Fraktion in pathologischer Menge gebildet werden Dies würde gut mit der schmalen hohen Zacke in der Papierelektrophorese übereinstimmen, die heute von großem diagnostischem Interesse ist

offenbar durch die sogenannte Dopaoxydase gebildet, die ein Chromogen, das wahrscheinlich mit dem Dihydroxyphenylalanin verwandt ist, oxydiert (S. 438). Der Albinismus ist sicher erblich und die Kranken sind fast alle homozygot; bei den Eltern wird eine hohe Zahl von Verwandtenehen festgestellt. Man sieht aber auch eine dominante Vererbung. Konkordantes Vorkommen bei eineiigen Zwillingen wurde mehrfach beschrieben. Die Störung ist nicht sehr selten und kommt mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 10000 vor.

Es ist eigenartig, daß so viele intermediäre Störungen gerade im Tyrosinstoffwechsel genetisch bedingt sind. Die Gruppe der hierhergehörigen chemischen Mißbildungen ist in Abbildung 80 grob schematisch dargestellt (vgl. S. 457, Abb. 73).

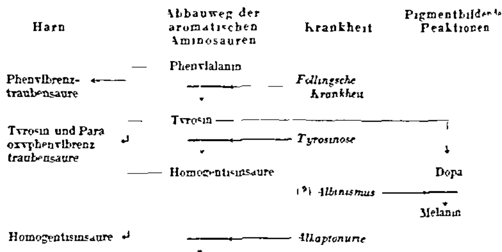
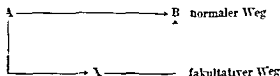


Abb. 80. *Schematische Darstellung der Störungen des Tyrosinstoffwechsels*

Ähnliche Störungen im Stoffwechsel anderer Aminosäuren, z. B. des Tryptophans, Leucins oder Histidins, kennen wir (noch?) nicht. Dagegen ist eine gewisse Form der Cystindiathese vielleicht nicht nur eine Krankheit der Nieren, sondern auch eine metabolische Störung.

Die Frage, warum bei der „Blockade" eines metabolischen Umwandlungsweges das Leben immer noch möglich ist, kann teilweise durch nur partielle Störung der Bildung des entsprechenden Enzyms hypothetisch erklärt werden. Bei Homozygotie ist diese Möglichkeit weniger wahrscheinlich. In vielen Fällen kann der Stoffwechsel mehrere (fakultative?) Wege gehen. Es ist möglich, daß bei Blockierung des „normalen" Weges ein anderer quantitativ an Bedeutung gewinnt. Folgendes Schema könnte diese Auffassung veranschaulichen:



In der letzten Zeit wurde eine neue Störung des intermediären Tryptophanstoffwechsels diskutiert (145). Bei dem *malignen Carcinoid* mit großen Metastasen („Carcinoidose" nach WALDENSTRÖM (146)) wird sehr viel Oxytryptamin gebildet

Das klinische Syndrom der *Kryoglobulinämie* wurde erstmals gleichzeitig von LERNER und WATSON (125, 126) in den USA und von FLEMBERG und LEHMANN (127) in Schweden aufgestellt. Gewisse Globuline fallen beim Abkühlen aus dem Plasma aus. Die Ausfällung verursacht eine Verstopfung der kleinen Gefäße mit festem Eiweiß, dadurch kann der Kreislauf beeinträchtigt werden. Beim Abkühlen des Körpers bildet sich zuerst ein Ödem in der Haut, dazu eine Rötung, oft mit bleibender Purpura (Purpura cryoglobulinaemica). Bisweilen sieht man beim Abkühlen Acrocyanose, die der beim Kühlen von Kranken mit Kälteagglutininen vollkommen gleich ist. Eigenartigerweise kommen aber auch Fälle mit gewaltiger Zunahme von Kryoglobulin, aber ohne Symptome von peripheren Gefäßstörungen vor. Wir haben vor kurzem in der Klinik eine solche Kranke beobachtet, bei der die Kryoglobulinämie klinisch vollkommen symptomlos verlief. In solchen Fällen läßt sich bisweilen keine Krankheitsdiagnose stellen, sondern die Störung des Globulinstoffwechsels bleibt vorläufig ungeklärt, „essentiell". Wahrscheinlich gehören die meisten dieser Fälle in die Gruppe der Kollagenosen. Wichtig ist die letzthin gemachte Beobachtung von Kryoglobulin im Serum bei Lupus erythematodes. Außerdem kommen in der Kälte ausflockende Globuline bei der lymphatischen Leukämie (SCHWARTZ und JAGER (129)), bei Myelom (128) und beim Lymphosarcom vor. Ein Kryoglobulin muß nach der Definition von LERNER und WATSON in der Kälte ausfallen oder gelieren.

Aus Lund wurde ein Fall beschrieben (133), bei dem eine Kristallisation der Globulinfraktion im Serum auftrat. Es handelte sich dabei nicht um eine Ausflockung in der Kälte, sondern um eine Kristallisation bei Abgabe von CO_2, also im offenen, aber nicht im geschlossenen Gefäß, auch bei 37° C. In der Cornea dieser Kranken konnten Präzipitate nachgewiesen werden, offenbar weil hier Kohlensäure abgegeben wird (PALM) (134). Die Corneapräzipitate dieses Patienten haben jetzt zugenommen, so daß das Sehen stark beeinträchtigt ist. Klinisch handelt es sich um eine schwere Kollagenose mit Gelenkveränderungen. Solche Fälle von *falscher Kryoglobulinämie* sind große Seltenheiten. Es muß aber in jedem verdächtigen Falle von Kryoglobulinämie darauf geachtet werden, daß die Ausfällung durch Erwärmen wieder rückgängig gemacht werden kann.

Eine andere Störung des Serumgleichgewichtes beim Abkühlen kommt bei der Gelbildung vor, wobei das Serum verschieden aussehen kann (130—132). Entweder hat man eine langsam eintretende Viscositätszunahme, die schließlich sehr hochgradig wird oder man sieht ein ziemlich plötzliches Erstarren des Serums bei einer kritischen Temperatur, also eine wahre Gelbildung. Es kommt aber auch vor, daß sich das Serum in zwei Schichten teilt, eine obere dünnflüssige und eine untere hochviscöse. Das Ausfallen von solchem Globulin wurde schon erwähnt. Die verschiedenen Erscheinungen der Gelbildung kann man zu verschiedenen Zeitpunkten bei demselben Kranken beobachten, sie sind deshalb offenbar wesensgleich (100, 136).

In diesem Zusammenhang soll vielleicht ein Phänomen kurz erörtert werden, das manchmal praktische Schwierigkeiten im klinischen Labor verursacht. Es kommt vor, daß beim Myelom sowie bei anderen Kranken, bei denen das Bluteiweißbild gestört ist, das Zählen der Erythrocyten durch Verklumpen unmöglich wird. Dafür gibt es zwei Erklärungen.

Das Vorkommen eines Kryoglobulins, das in der Kälte ausflockt und dabei die Erythrocyten ungleichmäßig verteilt, diese Ausflockung tritt in der Wärme nicht auf und das Phänomen ähnelt somit der Kälteagglutination, die man z. B. bei der atypischen Pneumonie sehen kann.

offenbar durch die sogenannte Dopaoxydase gebildet, die ein Chromogen, das wahrscheinlich mit dem Dihydroxyphenylalanin verwandt ist, oxydiert (S 438) Der Albinismus ist sicher erblich und die Kranken sind fast alle homozygot; bei den Eltern wird eine hohe Zahl von Verwandtenehen festgestellt Man sieht aber auch eine dominante Vererbung Konkordantes Vorkommen bei eineiigen Zwillingen wurde mehrfach beschrieben Die Storung ist nicht sehr selten und kommt mit einer Haufigkeit von etwa 1 10000 vor

Es ist eigenartig, daß so viele intermediare Storungen gerade im Tyrosinstoffwechsel genetisch bedingt sind Die Gruppe der hierhergehorigen chemischen Mißbildungen ist in Abbildung 80 grob schematisch dargestellt (vgl S 457, Abb 73)

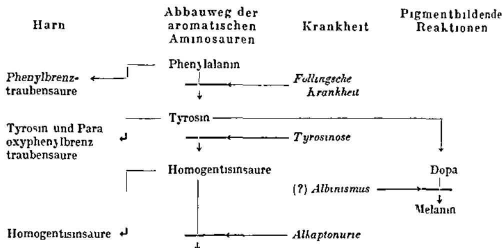
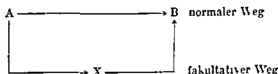


Abb 80 *Schematische Darstellung der Storungen des Tyrosinstoffwechsels*

Ahnliche Storungen im Stoffwechsel anderer Aminosauren, z B des Tryptophans Leucins oder Histidins, kennen wir (noch?) nicht Dagegen ist eine gewisse Form der Cystindiathese vielleicht nicht nur eine Krankheit der Nieren, sondern auch eine metabolische Storung

Die Frage, warum bei der „Blockade“ eines metabolischen Umwandlungsweges Leben immer noch moglich ist, kann teilweise durch nur partielle Storung der ung des entsprechenden Enzyms hypothetisch erklart werden Bei Homozygotie t diese Moglichkeit weniger wahrscheinlich In vielen Fallen kann der Stoffwechsel mehrere (fakultative?) Wege gehen Es ist moglich, daß bei Blockierung des „normalen“ Weges ein anderer quantitativ an Bedeutung gewinnt Folgendes Schema konnte diese Auffassung veranschaulichen



In der letzten Zeit wurde eine neue Storung des intermediaren Tryptophanstoffwechsels diskutiert (145) Bei dem *malignen Carcinoid* mit großen Metastasen („Carcinoidose“ nach WALDENSTROM (146)) wird sehr viel Oxytryptamin gebildet

bei den Nephrosen kommt eine Vermehrung der 20 S Fraktion vor (Tab 70) Die Störung ist als symptomatisch zu betrachten

Probleme des Eiweißstoffwechsels

Vielleicht das größte Problem der jetzigen Proteinforschung auf klinischem oder theoretischem Gebiet ist die *Erforschung der Kräfte, welche die Synthese lenken* Eine Reihe von Untersuchungen aus dem letzten Jahrzehnt haben gezeigt, daß die Desoxyribonucleinsäure (DNS) als eine Art Matrize für die Synthese des Proteins zu betrachten ist, wie man sich den Mechanismus vorstellen muß ist allerdings noch keineswegs klar Viele Verfasser neigen zu der Annahme, daß die erblich bedingte Einheit, das Gen, aus DNS, wahrscheinlich mit einem Überzug von Eiweiß, besteht Die schon vom Kliniker auf Grund der Untersuchungen chemischer Mißbildungen aufgestellte Hypothese, daß man viele Mutationen auf dem chemischen Gebiet mit dem Fortfall eines spezifischen Enzyms erklären könne, haben Studien an der leicht mutierenden Pilzgattung Neurospora weiter gestärkt Nach dieser Ansicht ist der Stoffwechsel gewissermaßen als Ausdruck eines Enzymmosaiks aufzufassen, das durch ein Genmosaik bestimmt wird Da alle Enzyme Eiweißstoffe sind, gilt das Gesagte offenbar auch für die Eiweißsynthese Allem Anschein nach kann das synthetische System für mehrere Proteine gleichartig sein, wird doch die Synthese der gesamten Gruppe der γ Globuline wahrscheinlich durch *ein* Gen gesteuert Beim Wegfall dieser Genfunktion, dieser Matrize, wird überhaupt kein γ Globulin gebildet Daß die Bildung einer spezifischen hochdifferenzierten Substanz wie die eines Enzyms von dem Vorhandensein einer richtigen Matrize abhängt, laßt sich meiner Meinung nach leicht vorstellen, schwieriger ist es, sich ein klares Bild davon zu verschaffen wie *ein* Gen die Synthese eines großen Teils der Plasmaproteine, nämlich der γ Globuline regelt Noch schwieriger ist wohl die Vorstellung, daß ein Gen derart „deformiert" ist, daß es ein „fehlerhaftes" Protein hervorbringt Solche Beobachtungen wurden aber in letzter Zeit gemacht (PAULING (29)) und die Erblichkeit dieser Zustände ist jetzt sehr genau erforscht (NEEL (30) und andere) Sogar die Auswirkung von Homozygotie kann sozusagen quantitativ erfaßt werden

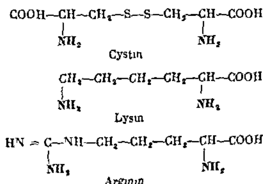
Können wir diese Anschauungen auf die Synthese der *Plasmaeiweißkörper* überführen? Erbliche Dysproteinämien wurden bis jetzt kaum studiert Der Verfasser konnte in Zusammenarbeit mit KUNEFF und PEDERSEN zeigen, daß die *Hypogammaglobulinämie* offenbar erblich bedingt ist, und zwar möglicherweise geschlechtsgebunden

Wäre es möglich, daß viele der Krankheiten, die ihre hauptsächlichsten Erscheinungen im Bluteiweißbilde zeigen, erblich bedingt sind? Das *Myelom* bleibt wohl dabei die bemerkenswerteste Krankheit Der Verfasser hat versucht diese Frage zu studieren Es wurde früher angenommen, daß die Gegend von Upsala besonders reich an Myelomfällen war Versuche, hier eine Heredität nachzuweisen, sind aber gescheitert, was natürlich nichts *gegen* die Heredität beweist, besonders wenn die Anlage recessiv vererbt wurde (WALDENSTRÖM 1954)

Viel wichtiger für den praktischen Arzt ist die Frage Gibt es unter den vielen Fällen von *unerklärter Hyperglobulinämie* irgendwelche Zeichen, die auf Erblichkeit hinweisen? Wir haben in den letzten Jahren eine Familie genau beobachten können, bei der eine erhöhte Erythrocytensenkung zuerst als Zeichen einer essentiellen Hypergammaglobulinämie gedeutet wurde Drei Mitglieder dieser Familie zeigten jedoch später transitorische Zeichen von Lupus erythematodes disseminatus Die

etwa 1 200 sein würde Es ist sehr wohl möglich, daß die vererbte Anlage in Wirklichkeit eine Störung der Nierenmorphologie ist DARMADY und Mitarbeiter konnten nämlich bei dieser Krankheit durch Microdissektion die Nephrone voneinander isolieren und nachweisen, daß der erste Teil des Tubulus contortus geschrumpft ist und „wie ein Schwanenhals" aussieht (149) Es wird angenommen, daß dieser Teil des tubulären Apparates normalerweise die Rückresorption von Phosphat, Glucose und Aminosäuren besorgt

Die klassische Cystinurie hat als klinisches Hauptsymptom Cystinkristalle im Harnsediment, häufig auch Nephrolithiasis Die Harnsteine bestehen aus Cystin Neben Cystin werden Arginin und Lysin, zwei Diaminosäuren im Harn vermehrt ausgeschieden Niereninfektionen und Urämie können als ernste Komplikationen auftreten Die Krankheit ist *offenbar erblich*, bei ihr wird Cystin nie mit vielen anderen Aminosäuren ausgeschieden, sondern *immer nur in Kombination* mit Lysin und Arginin DENT hat dementsprechend die Hypothese aufgestellt, daß aliphatische Substanzen mit zwei Aminogruppen in den Tubuli durch denselben Mechanismus rückresorbiert werden *(wenn auch nicht an genau der gleichen Stelle)* und daß bei einer Störung ihres Rückresorptionsmechanismus alle drei Diaminosubstanzen gemeinsam im Harn auftreten



Der Erbgang der Cystinurie mit gleichzeitiger Ausscheidung von Lysin und Arginin wurde von DENT und HARRIS sehr genau untersucht Sie fanden dabei sehr komplizierte Verhältnisse, so daß die Frage noch nicht endgültig klargestellt ist Es ist möglich, daß Patienten mit schwerer Cystinurie in Wirklichkeit homozygot sind und leichtere Fälle heterozygot Die Krankheit wurde auch bei *eineiigen Zwillingen* beobachtet

Eine andere Störung der Rückresorption von Aminosäuren aus dem Harn liegt bei der *Wilsonschen Krankheit* vor (S 459) Hierbei werden die Aminosäuren ungefähr in ... onen im Harn ausgeschieden, in denen sie im Blut vorkommen Auch

efekt

Tood

erwogen (150)

Natur der biochemischen Störungen wird auf S 488 diskutiert (Abb 80) Ihre Erblichkeit ist genau erforscht, wie bei vielen chemischen Mißbildungen kann der Erbgang wechseln Es gibt nämlich eine recessive (anscheinend häufigere) Form und eine dominante (HOGBEN (141)) Die Krankheit ist sehr selten

Häufiger ist eine andere intermediäre Störung im Aminosäurenstoffwechsel, nämlich die sogenannte *Imbecillitas phenylpyruvica* Sie wurde erstmals von FÖLLING (142) in Norwegen beschrieben (1934), und wird jetzt in allen Kulturländern gefunden Meist wird sie zufällig bei der Gerhardtschen Probe auf Acetaldehyd dadurch entdeckt daß der Harn sich stark grün färbt

Die zuerst gefundenen Fälle dieser Krankheit litten an Imbecillität und FÖLLING konnte bald nachweisen daß der metabolischen Störung ein bestimmtes klinisches Syndrom entspricht Die Pigmentbildung leidet, so daß die kranken Kinder auffallend blaß sind und oft auch helle Haare haben Eine gewisse muskuläre Hypotonie scheint vorhanden zu sein Kliniker die viele solche Fälle sehen, behaupten, daß diese Kranken einen ganz charakteristischen Geruch aufweisen Die geistige Entwicklung ist gestört Die psychische Störung ist bei manchen Fällen tiefgreifender als bei anderen meistens entstehen schwere Formen von Idiotie Die allgemeine körperliche Entwicklung ist dagegen nicht besonders gehemmt

Verschiedene Theorien wurden zur Erklärung der Pathogenese dieser Gehirnschädigung aufgestellt Von einigen Autoren, z B von BICKEL (143) wird behauptet, daß der hohe Phenylalaninspiegel im Blut direkt toxisch wirken kann Man hat deshalb versucht den Kindern eine phenylalaninarme Kost zu geben, wobei man eine gewisse Besserung zu finden glaubte Die Resultate dieser Versuche, die auch an anderen Orten vor allem in Salt Lake City in den Vereinigten Staaten weiter geführt wurden sind immer noch sehr unsicher Es ist aber von großem Interesse, daß bewußte Korrektur eines metabolischen Fehlers die geistigen Funktionen dieser Kranken günstig beeinflußen soll In letzter Zeit mehren sich die Angaben über den Nachweis von verschiedenen anderen metabolischen Produkten im Harn dieser Kranken Die Forschung auf diesem Gebiet ist augenblicklich sehr rege, und man darf sicher aufschlußreiche Resultate erwarten

Die Erblichkeit der Anlage ist offenbar recessiv Verwandtenehen sind bei den Eltern der Kranken häufiger als in einer Normalbevölkerung und auch die Zahlen der erkrankten Geschwister stimmen mit der Annahme einer Homozygotie gut überein Die Krankheit ist nicht sehr selten In England und in den Vereinigten Staaten wurde von zwei verschiedenen Forschern gefunden daß auf 25000 Einwohner ein Fall kommt

Eine dritte sehr seltene Störung im Tyrosinstoffwechsel wurde *1932* von GRACE MEDES (144) beschrieben Diese *Tyrosinose* war mit Myasthenia gravis kombiniert Der Harn reduzierte bei der Zuckerprobe, aber die reduzierende Substanz war nicht Glucose sondern Paraoxyphenylbrenztraubensäure, die in großen Mengen ausgeschieden wurde Offenbar handelt es sich um eine herabgesetzte Enzymfunktion bei der Oxydation des Tyrosins zur Homogentisinsäure (S 488), analog der Alkaptonurie, bei welcher der Abbau der Homogentisinsäure gestört ist Der Fall ist bis jetzt einzig dastehend, wurde aber sehr genau von MEDES analysiert

Es ist verlockend auch den *Albinismus* zu den Aminosäurendiathesen zu rechnen, obwohl man bei dieser Krankheit noch nichts sicheres über eine etwaige Störung im Tyrosinstoffwechsel weiß Beim Albinismus fehlt das Hautpigment sowie das Pigment in den Haaren und den Augen Das normale Hautpigment, das Melanin, wird

Bei solchen weitverbreiteten Symptomen in den verschiedensten Geweben konnte man annehmen, daß eine Embryopathie vorliegt, d h eine Schadigung verschiedener Organsysteme des Foetus im fruhen Foetalleben, wie dies z B bei verschiedenen Mißbildungen des Herzens und anderer Organe nach Rubeolainfektion der Mutter in fruher Schwangerschaft der Fall ist

Mit dem Gargoylismus verhalt es sich nach BRANTE (152) anders Dieser Autor hat die Zusammensetzung der grauen Substanz des Gehirns chemisch und histochemisch genau studiert Es zeigt sich, daß bei dieser Krankheit reichlich Ganglioside vorkommen Das Kohlenhydrat im Gangliosid ist ein Polysaccharid, wahrscheinlich *von der gleichen Art wie das Chondrosamin,* das im Knorpel und in der Cornea vorkommt Somit scheint es wahrscheinlich, daß *eine* Storung im Polysaccharidstoffwechsel *die verschiedenen Symptome einheitlich erklaren konnte* Das Fehlen eines Enzyms ist wohl die Ursache der chemischen Mißbildung So ware also auch diese Storung auf einen qualitativen Defekt in der Eiweißsynthese *zuruckzufuhren*

dessen Abbauprodukt in Form von Oxyindolessigsäure im Harn erscheint. Die vielgestaltigen Symptome dieser Krankheit wurden als endogene Vergiftung mit Oxytryptamin (= Enteramin oder Serotonin) betrachtet. Zur Erklärung der Hautsymptome, die als Pellagra gedeutet werden, wurde neuerdings die Hypothese aufgestellt, daß ein Verlust an Tryptophan, das für die Bildung der Nicotinsäure notwendig ist, dadurch entstehen konnte, daß bei dieser Krankheit Tryptophan in vermehrtem Maße zu Oxytryptamin abgebaut wird, wodurch ein Mangel an Nicotinsäure entstehen konnte (UDENFRIEND (145)). Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, sie zeigen aber, daß man wahrscheinlich mit verschiedenen Erklärungen für die Störungen im Aminosäurenhaushalte rechnen muß.

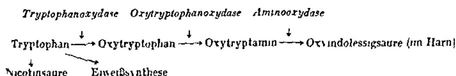


Abb. 81. *Schematische Darstellung der verschiedenen Abbauwege des Tryptophans* (modifiziert nach UDENFRIEND und Mitarbeitern (145))

Vor allem durch die ausgedehnten Untersuchungen, die der Londoner Kliniker DENT und der Genetiker HARRIS in Zusammenarbeit durchgeführt haben, ist die Krankheitsgruppe der *Cystinurie* ziemlich klar dargestellt worden (147, 148). Früher hatte man angenommen, daß bei der Cystindiathese, d. h. bei der Ausscheidung von Cystin im Harn, immer eine „innere" Störung des Aminosäurestoffwechsels, wie bei der Alkaptonurie und der Phenylketonurie, vorliegen würde. In den letzten Jahren wurden genaue Cystinanalysen im Blut mit polarographischen und mikrobiologischen Methoden durchgeführt. Bei der „Cystinurie" scheint eine Ansammlung von Cystin im Blut nicht die Regel zu sein. Bei den von DENT untersuchten Fällen war der Gehalt des Blutes an Cystin bei den Kranken sogar eher etwas herabgesetzt. Es gibt aber Fälle, besonders Kinder, bei denen enorme Ablagerungen von Cystin im Körper vorkommen (sogenannte Cystinose), die wohl kaum renal bedingt sein können. Es ist also möglich, daß mehrere Mechanismen an dem Zustandekommen der verschiedenen Störungen im Cystinstoffwechsel beteiligt sind. Zwei Bilder sind durch die Untersuchungen von DENT und HARRIS voneinander abgegrenzt worden: die sogenannte congenitale Cystinurie der Kinder und die klassische Cystinurie. Bei der bei Kindern beschriebenen, offenbar congenitalen „Cystinurie" (*Fanconi-Lignacsche Krankheit*) (monographische Darstellung von BICKEL und Mitarbeitern (143)), treten eine Reihe von Aminosäuren, Glucose und Phosphate gleichzeitig im Harn auf. Hier muß eine ähnliche Störung der Rückresorption im Tubulus vorliegen wie bei der renalen Glucosurie, nur daß die Störung nicht allein die Glucose betrifft. Die Zuckerverluste sind klinisch unwichtig, dagegen verursacht die chronische Hypophosphatämie eine schwere Skelettstörung mit Osteoporose und Frakturen, die früher manchmal als renale Rachitis bezeichnet wurde. Zwergwuchs ist ein wichtiges Symptom. Ein Papierchromatogramm der Aminosäuren im Harn zeigt, daß man hier von *Aminoacidurie* sprechen sollte und nicht von Cystinurie. Cystinsteine kommen nicht vor. Die Erblichkeit ist noch nicht klar. Das Fanconisyndrom wurde mehrfach bei Geschwistern gefunden, aber niemals in zwei Generationen. Man glaubt, daß die Anlage einfach recessiv vererbt wird. Sie ist selten und die Zahl von 1 : 40000 wurde für den homozygoten Zustand angenommen. Dies würde bedeuten, daß die Genhäufigkeit

45 Blix G Tiselius A und Svensson H J Biol Chem Baltimore 137 (1941)
485 — 46 Pedersen K O Ultracentrifugal studies on serum and serum fractions
Upsala 1945 — 47 Jones H B Gofman J W Lindgren F T Lyon T P Graham
D M Strisower B und Nichols A V Amer J Med 11 (1951) 358 Gofman J W
Rubin L McGinley J P und Jones H B Amer J Med 17 (1954) 514 — 48 Kun
kel H G Fed Proc 9 (1950) 193 — 49 Barr D P Russ E M Eder H A und
Tullis C Acad Press NY (1953) — 50 Malmros H und Swahn B Acta med
Scand 145 (1953) 361 — 51 Swahn B Scand J Clin Laborat Invest Suppl 9 (1953)
— 51a Seitz W und Zollner N Med zinische 1955 955 — 52 Tillett W S und
Francis T J Exper Med 52 (1930) 561 — 53 McCarty M J Exper Med 85 (194)
491 — 54 Hedlund P Acta med Scand Supp 196 (1947) — 54a Hedlund P und
Brattsten J Scand J Clin Laborat Invest 7 (1955) 99 — 55 Polonovsky M
Schweiz med Wschr 75 (1945) 859 — 55a Jayle M F Presse méd Paris 62 (1954)
1752 — 56 Pedersen K O J Physic Colloid Chem 51 (1947) 164 — 57 Vahlquist
B Etud Neo natales 1 (1952) 31 — 58 Waldenström H Klin Wschr 6 (192)
2235 — 59 Waldenström H Acta chir Scand 63 (1928) 1 — 60 Letterer E
Dtsch med Wschr 1 (1950) 15 — 60a Letterer E und Schneider G Plasma 1
(1953) 263 — 61 Hottinger A Gsell O Uehlinger E Salzmann C und
Labhardt T A Hungerkrankheit Hungerodem Hungertuberkulose Basel 1948 —
62 Waldenström J Verh Dtsch Ges inn Med 55 (1949) 206 — 63 Wallenius G
Scand J Clin Laborat Invest 50 (1949) 33 — 64 Nonnenbruch W Klin Wschr
1 (1942) 805 815 — 65 Zollner N Eymer K P und Scheid L Klin Wschr 28
(1950) 62 — 65a Humphrey J H und McFarlane A S Biochem J London 57 (1954)
186 195 — 66 Ahrens E H Payne M A Kunkel H G Eisenmenger W J
und Blondheim S H Medicine Baltimore 29 (1950) 299 — 67 Biorck G Hedlund
S Karnell J und Karni H Nord med 38 (1948) 1179 — 68 Schoenheimer R
The dynamic state of body constituents Cambridge (USA) 1942 — 69 Whipple G H J
Exper Med 89 (1949) 339 — 70 Waldenström J Pedersen K O Harboe N und
Sonck C E Acta med Scand 141 (1951) 195 — 71 Waldenström J Acta med
Scand Suppl 266 (1952) 931 — 72 Waldenström J Schweiz med Wschr 78 (1948)
927 — 3 Smith E L und Greene R D J Biol Chem Baltimore 171 (1947) 355 —
74 Smith E L und Jager B V Annual Rev Microbiol Stanford 6 (1952) 20 —
5 Brand E Kassel B und Saidel L J J Clin Invest 23 (1949) 437 — 6 Klinge
F Virchows Arch path Anat 313 (1944) 89 — 77 Klemperer P Ann Int Med 28
(1948) 1 — 78 Rich A R Harvey lect 42 (1946—47) 106 — 9 Laurell A B Acta
path microbiol Scand Suppl 103 (1955) — 80 Haserick J R und Long R Ann
Int Med 37 (1952) 559 — 81 Blom G E Amer J Med 3 (1947) 959 — 82 Deutsch
E Die Hemmkorperhamophilie Wien 1950 — 83 Nilsson I M und Wenckert A Acta
med Scand Suppl 297 (1945) — 84 Luscher E und Labhart A Schweiz med Wschr
77 (1947) 190 — 85 Uehlinger E Helvet med acta 16 (1949) 508 — 86 Favre Gilly
J Lyon méd c mehrere Arb — 87 Jurgens R und Trautwein H Dtsch Arch klin
Med 163 (1930) 28 — 88 Pillemer L Chu F Seifter S und Ecker E E J
Immunol Baltimore 45 (1942) 51 — 88a Pillemer L Blum L Lepow I H Ross O A
Todd E W und Wardlaw A C Science 120 (1954) 279 — 88b Rubenstroth L Dtsch
med Wschr 80 (1955) 1748 — 89 Olhagen B Acta med Scand Suppl 162 (1945) —
90 Sen Gupta P C Rao S S Lahiri D C und Bhattacharyya B J Ind an Med Ass
22 (1953) 433 — 91 Snapper I Turner L und Moscovitz H Multiple myeloma New
York 1953 — 92 van Dommelen C K V Multipel myeloom s Gravenhage 1955 — 93 Del
barre F Sem hôp Paris 25 (1949) 2687 — 94 Bing J und Plum P Acta med
Scand 91 (1937) 403 — 95 Bing J und Plum P Acta med Scand 92 (1937) 415 —
96 Gormsen H Knoglemarvsundersogelser Kobenhavn 1942 — 97 Biorneboe M
Acta path microbiol Scand 20 (1943) 221 — 98 Fagraeus A Acta med Scand Suppl
204 (1948) — 99 Janssen L W Verh Akad wet Amsterdam 47 (1951) 2 — 100 Wal
denström J Advances Int Med N Y 5 (1952) 398 — 101 Slater R J Ward S M
und Kunkel H G J Exper Med 101 (1955) 85 — 102 Rundles W Cooper G R
und Willet R W Amer J Med 11 (1951) 249 — 103 Wuhrmann F Wunderly C
und Wiedemann E Schweiz med Wschr 78 (1948) 180 — 104 Wuhrmann F
Wunderly C de Nicola P und Hugentobler F Helvet med acta 17 (1950) 19 —
105 Wuhrmann F Wunderly C Hässig A und Hugentobler F Helvet med acta
16 (1949) 2 9 — 106 Wuhrmann F Wunderly C und Hugentobler F Dtsch

dessen Abbauprodukt in Form von Oxyindolessigsäure im Harn erscheint. Die vielgestaltigen Symptome dieser Krankheit wurden als endogene Vergiftung mit Oxytryptamin (= Enteramin oder Serotonin) betrachtet. Zur Erklärung der Hautsymptome, die als Pellagra gedeutet werden, wurde neuerdings die Hypothese aufgestellt, daß ein Verlust an Tryptophan, das für die Bildung der Nicotinsäure notwendig ist, dadurch entstehen konnte, daß bei dieser Krankheit Tryptophan in vermehrtem Maße zu Oxytryptamin abgebaut wird, wodurch ein Mangel an Nicotinsäure entstehen konnte (UDENFRIEND (145)). Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, sie zeigen aber, daß man wahrscheinlich mit verschiedenen Erklärungen für die Störungen im Aminosäurenhaushalte rechnen muß.

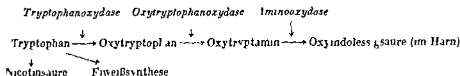


Abb. 81. *Schematische Darstellung der verschiedenen Abbauwege des Tryptophans* (modifiziert nach UDENFRIEND und Mitarbeitern (145)).

Vor allem durch die ausgedehnten Untersuchungen, die der Londoner Kliniker DENT und der Genetiker HARRIS in Zusammenarbeit durchgeführt haben, ist die Krankheitsgruppe der *Cystinurie* ziemlich klar dargestellt worden (147, 148). Früher hatte man angenommen, daß bei der Cystindiathese, d. h. bei der Ausscheidung von Cystin im Harn, immer eine „innere" Störung des Aminosäurestoffwechsels wie bei der Alkaptonurie und der Phenylketonurie vorliegen würde. In den letzten Jahren wurden genaue Cystinanalysen im Blut mit polarographischen und mikrobiologischen Methoden durchgeführt. Bei der Cystinurie scheint eine Ansammlung von Cystin im Blut nicht die Regel zu sein. Bei den von DENT untersuchten Fällen war der Gehalt des Blutes an Cystin bei den Kranken sogar eher etwas herabgesetzt. Es gibt aber Fälle, besonders Kinder, bei denen enorme Ablagerungen von Cystin im Körper vorkommen (sogenannte Cystinose), die wohl kaum renal bedingt sein können. Es ist also möglich, daß mehrere Mechanismen an dem Zustandekommen der verschiedenen Störungen im Cystinstoffwechsel beteiligt sind. Zwei Bilder sind durch die Untersuchungen von DENT und HARRIS voneinander abgegrenzt worden: die sogenannte congenitale Cystinurie der Kinder und die klassische Cystinurie. Bei der bei Kindern beschriebenen, offenbar congenitalen Cystinurie (*Fanconi-Lignacsche Krankheit*) (monographische Darstellung von BICKEL und Mitarbeitern (143)) treten eine Reihe von Aminosäuren, Glucose und Phosphate gleichzeitig im Harn auf. Hier muß eine ähnliche Störung der Rückresorption im Tubulus vorliegen wie bei der renalen Glucosurie, nur daß die Störung nicht allein die Glucose betrifft. Die Zuckerverluste sind klinisch unwichtig, dagegen verursacht die chronische Hypophosphatämie eine schwere Skelettstörung mit Osteoporose und Frakturen, die früher manchmal als renale Rachitis bezeichnet wurde. Zwergwuchs ist ein wichtiges Symptom. Ein Papierchromatogramm der Aminosäuren im Harn zeigt, daß man hier von *Aminoacidurie* sprechen sollte und nicht von Cystinurie. Cystinsteine kommen nicht vor. Die Erblichkeit ist noch nicht klar. Das Fanconisyndrom wurde mehrfach bei Geschwistern gefunden, aber niemals in zwei Generationen. Man glaubt, daß die Anlage einfach recessiv vererbt wird. Sie ist selten, und die Zahl von 1 : 40000 wurde für den homozygoten Zustand angenommen. Dies würde bedeuten, daß die Genhäufigkeit

In den letzten Jahren wurde noch eine weitere, wiederum ganz andere Form der Aminoacidurie beschrieben, die ebenfalls genetisch bedingt ist Bei der *Galactosurie* der Kinder hat der Organismus offenbar die Fähigkeit (das Enzym) verloren, die Galactose aus dem Milchzucker in Glucose überzuführen Die Kinder werden durch Mangel an Glucose schwer geschädigt, wenn die Diagnose nicht rechtzeitig gestellt wird und die Milchernährung durch geeignetere Kohlenhydrate ersetzt wird Bei dieser Krankheit wurde eine Aminoacidurie beschrieben (HARRIS), die dadurch bedingt sein kann, daß die hohe Ausscheidung von Galactose im Glomerulusfiltrat die Rückresorption der Aminosäuren im Tubulusapparat blockiert; ein weiteres Beispiel der komplizierten gegenseitigen Einflüsse von Enzymdefekten und tubulärer Rückresorption lebenswichtiger Substanzen Die Erblichkeit ist wahrscheinlich recessiv

Bei den hier beschriebenen seltenen Stoffwechselstörungen sind drei oder vier verschiedene Möglichkeiten zu unterscheiden

Ungenügende Bildung eines spezifischen Proteins, gewöhnlich eines Enzyms, wodurch der Stoffwechsel an einer bestimmten Stufe gehemmt wird

Pathologische Ausscheidung einer Substanz, bis jetzt nur als Anomalie renaler Natur bekannt Es scheint möglich, daß auch solche Krankheiten mit dem Verlust eines für die Resorption notwendigen Enzyms zusammenhängen können (Die angeborenen chemischen Mißbildungen sind oft auf die Störung der Synthese irgend eines wichtigen Proteins zurückzuführen, wie dies bereits auf Seite 458 bei der Agammaglobulinämie, der Akatalasämie und den Hämoglobinkrankheiten diskutiert wurde)

Embryopathien durch intrauterine Schädigung des Foetus, z B durch Virosen

Als vierte Gruppe möchte ich noch das familiäre Vorkommen von Tumoren erwähnen, z B in den endokrinen Organen, wobei offenbar eine abnorme Stimulierung des Wachstums des Tumorgewebes vorhanden ist (Familiäres Vorkommen von bilateralen Phaeochromocytomen ist beschrieben)

Eine interessante chemische Mißbildung, die früher als eine Störung des Lipoidstoffwechsels betrachtet wurde, ist das sogenannte *Hurler-Pfaundlersche Syndrom* Es wird auch in der angelsächsischen Literatur *Gargoylismus* genannt, weil die [illegible]

obachtet Das Vorkommen ziemlich zahlreicher Vetternehen bei den Eltern der Kranken spricht für Homozygotie, d h recessiven Erbgang Die Symptome treten in den verschiedensten Organsystemen auf, vor allem im Gehirn, mit Idiotie als Folge und im Knorpel mit den schwersten Skelettdeformitäten Auch die Cornea ist bisweilen durch Einlagerungen, die zu Blindheit führen, betroffen Eine ganz auffallende Beobachtung bei dieser Krankheit ist das Vorkommen einer eigenartigen Störung der Granula in den Leucocyten, die zuerst von ALDER in der Schweiz beschrieben wurde und deshalb mit Recht als Aldersche Anomalie bezeichnet wird Eine Zusammenstellung vieler Fälle ergab, daß von 34 Personen mit Alderscher Granulationsanomalie nicht weniger als 25 auch die Zeichen des Hurlerschen Syndroms aufwiesen In einer von UNDRITZ zitierten Familie (151) waren die Eltern verwandt, zwei ihrer Kinder litten an Gargoylismus mit der Alderschen Anomalie der Leucocyten Drei nähere Verwandte mit Skelettdeformitäten und Idiotie waren jung gestorben Es scheint demnach sehr wahrscheinlich, daß die abnorme Körnelung der Granulocyten als Symptom einer allgemeinen Störung aufzufassen ist

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

GUTMAN A B The plasma proteins in disease Advances in Protein Chemistry 4 Band S 155 New York 1948 — POLI I Fisiopatologia e clinica del protidoplasma Milano 1951 — WUHRMANN F und WUNDERLY C Die Bluteiweißkorper des Menschen Basel 1952 — TULLIS J L (ed) Blood cells and plasma proteins Their state in nature New York 1953 — NEURATH H und BAILEY K The Proteins Chemistry biological activity and methods New York 1954 — Eiweißstoffwechsel und seine Probleme für die Therapie Verh dtsch Ges inn Med 1949 Munchen 1949 — KABAT E A Progress in Allergy S 11 Basel New York 1949 WUNDERLY C Die Papierelektrophorese Aarau 1954

Einzeldarstellungen

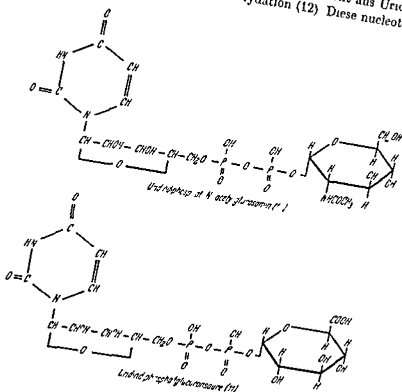
1 TISELIUS A Trans Faraday Soc 33 (1937) 524 — 2 SVEDBERG T und PEDERSEN K [illegible] G Klin Wschr 28 (1950)
693 [illegible] (1950) 273 — 4a TURBA
F [illegible] EISENREICH F und EDER
M [illegible] K und KNEDEL M
Dts [illegible] und HANNIG K Natur
wis [illegible] und SCHEID L Dtsch
med Wschr 74 (1949) 486 — 8 MALMROS H und BLIX G Acta med Scand Suppl 170 (1946) — 8a STERN K G und REINER M Yale J Biol 19 (1946) 67 — 9 JAHNKE K und SCHOLTAN W Zschr exper Med 122 (1953) 39 — 10 JAHNKE K Zschr exper Med 125 (1955) 59 — 11 WALDENSTROM J Congr franç de méd XXVII Sess Genève (1949) 49 — 12 FAHRAEUS R Acta med Scand 55 (1921) 1 — 13 BING J Acta med Scand 89 (1936) 478 — 13a KNEDEL M und BUBE F W Klin Wschr 33 (1955) 64 — 14 MACLAGAN N Brit J Exper Path 25 (1944) 234 — 15 KUNKEL H G AHRENS L H und EISENMENGER W J Gastroenterology Baltimore 11 (1948) 15 — 16 WUNDERLY C und WUHRMANN F Schweiz med Wschr 75 (1945) 1128 — 17 WUHRMANN F und WUNDERLY C Die Bluteiweißkorper des Menschen Basel 1952 — 18 ADNER P L und WALDENSTROM J Upsala läk foren forh 54 (1949) 91 — 19 PHILIPS R VAN SLYKE D D [illegible] V EMERSON K HAMILTON P und ARCHIBALD R Copper sulphate method for [illegible] 1945 —
[illegible] Chemical
[illegible] Dis Child
[illegible] Schweiz
med Wschr 85 (1955) 363 — 24 BRUTON O Pediatrics (Ill) 9 (1952) 722 — 25 BENNHOLD H Klin Wschr 32 (1954) 756 — 26 TAKAHARA S Lancet London 2 (1952) 1101 — 27 GIBSON Q H Biochem J London 42 (1948) 13 — 28 BENNHOLD H KYLIN E und RUSZNYAK S Die Eiweißkorper des Blutplasmas Dresden 1938 — 29 PAULING L Science 110 (1949) 543 — 30 NEEL J W Amer J Human Genetics 6 (1954) 208 — 31 SINGER K Amer J Med 18 (1955) 633 — 32 BENNHOLD H Erg inn Med 42 (1932) 273 — 33 HOLMBERG C G und LAURELL C B Acta physiol Scand 10 (1945) 30 — 34 SCHADE A und CAROLINE L Science 104 (1946) 340 — 35 LAURELL C B Acta physiol Scand Suppl 170 (1946) — 36 KOECHLIN B A J Amer Chem Soc 74 (1952) 2649 — 37 WALLENIUS G Scand J Clin Lab Invest 4 (1952) 24 — 38 LAURELL C B Pharmacol Rev Baltimore 4 (1952) 371 — 39 VAHLQUIST B Acta paediatr Suppl 5 (1941) — 40 BEARN A G und KUNKEL H G Proc Soc Exper Biol Med N Y 85 (1954) 44 — 41 GUBLER C J LAHEY M E CARTWRIGHT G E und WINTROBE M M J Clin Invest 32 (1953) 405 — 42 GUTMAN A B Metabolic interrelations Macy Found Conf 5 (1954) New York — 43 HORST W Klin Wschr 32 (1954) 961 — 43a HORST W und SCHÄFER K Klin Wschr 31 (1953) 140 791 — 44 MACHEBOEUF M Bull Soc chem biol Paris 11 (1929) 268 483 —

zeigt die wahrscheinliche Struktur der Hyaluronsäure. Die negative Rotation ($[\alpha]_D^{18} = -65°$) weist auf glykosidische Bindungen vom Typus β hin.

Bei der Bestimmung des *Molekulargewichts* der Hyaluronsäure erhält man sehr verschiedene Werte, je nachdem ob physikalische oder chemische Methoden verwendet werden. Durch Messung der Viskosität und der Strömungsdoppelbrechung wurden Werte von 200000 bis zu mehreren Millionen gefunden, wogegen reduktometrische Bestimmungen an einem gleichen Produkt ein (chemisches) Molekulargewicht von 20000 bis 25000 ergaben. Es ist wahrscheinlich, daß die physikalischen Bestimmungen eher einem Partikelgewicht (Aggregat von mehreren Molekülen) als einem Molekulargewicht im chemischen Sinne entsprechen.

Biosynthese

Hämolytische Streptococcen der Gruppe A wurden in Kulturmedien, die Glucose-1-^{14}C oder Glucose-6-^{14}C enthielten, gezüchtet und die Hyaluronsäure der Kapseln und der Kulturlösung isoliert. Spaltung zu den Monosacchariden und Abbau der letzteren zeigte, daß sowohl Glucosamin wie Glucuronsäure ohne Umwandlung der Kohlenstoffkette aus Glucose gebildet wurden. Freies Glucosamin und N-Acetylglucosamin können ebenfalls zum Aufbau von Hyaluronsäure verwendet werden, nicht aber Glucuronsäure (8, 9). Über den Mechanismus der Bildung des Polysaccharids ist noch nichts bekannt, doch konnte Uridindiphosphat-N-acetylglucosamin aus Hefezellen und aus Hühneroviduct isoliert werden (10) und aus Leber Uridindiphosphatglucuronsäure (11). Letztere Verbindung entsteht aus Uridindiphosphatglucose durch eine an DPN^+ gebundene Oxydation (12). Diese nucleotidgebundenen



Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

GUTMAN A B The plasma proteins in disease Advances in Protein Chemistry 4 Band S 155 New York 1948 — POLI F Fisiopatologia e clinica del protidoplasma Milano 1951 — WUHRMANN F und WUNDERLY C Die Bluteiweißkörper des Menschen Basel 1952 — TULLIS J L (ed) Blood cells and plasma proteins Their state in nature New York 1953 — NEURATH H und BAILEY K The Proteins Chemistry biological activity and methods New York 1954 — Eiweißstoffwechsel und seine Probleme für die Therapie Verh dtsch Ges inn Med 1949 München 1949 — KABAT E A Progress in Allergy S 11 Basel New York 1949 WUNDERLY C Die Papierelektrophorese Aarau 1954

Einzeldarstellungen

1 TISELIUS A Trans Faraday Soc 33 (1937) 524 — 2 SVEDBERG T und PEDERSEN K O Die Ultrazentrifuge Dresden Leipzig 1940 — 3 KORVER G Klin Wschr 28 (1950) 693 — 4 CREMER H D und TISELIUS A Biochem Zschr 320 (1950) 273 — 4a TURBA F und ENENKEL H Naturwissenschaften 37 (1950) 93 — 5 EISENREICH F und EDER M Klin Wschr 29 (1951) 60 — 6 GRASSMANN W HANNIG K und KNEDEL M Dtsch med Wschr 76 (1951) 333 — 6a GRASSMANN W und HANNIG K Naturwissenschaften 37 (1950) 496 — 7 ZÖLLNER N EYMER K P und SCHEID L Dtsch med Wschr 74 (1949) 486 — 8 MALMROS H und BLIX G Acta med Scand Suppl 170 (1946) — 8a STERN K G und REINER M Yale J Biol 19 (1946) 67 — 9 JAHNKE K und SCHOLTAN W Zschr exper Med 122 (1953) 39 — 10 JAHNKE K Zschr exper Med 125 (1955) 59 — 11 WALDENSTRÖM J Congr franç de méd XXVII Sess Genève (1949) 49 — 12 FAHRAEUS R Acta med Scand 55 (1921) 1 — 13 BING J Acta med Scand 88 (1936) 478 — 13a KNEDEL M und BUBE F W Klin Wschr 33 (1955) 64 — 14 MACLAGAN N Brit J Exper Path 25 (1944) 234 — 15 KUNKEL H G AHRENS E H und EISENMENGER W J Gastroenterology Baltimore 11 (1948) 15 — 16 WUNDERLY C und WUHRMANN F Schweiz med Wschr 75 (1945) 1128 — 17 WUHRMANN F und WUNDERLY C Die Bluteiweißkörper des Menschen Basel 1952 — 18 ADNER P L und WALLENSTRÖM J Upsala läk fören förh 54 (1949) 91 — 19 PHILIPS R VAN SLYKE D DOLE V EMERSON K HAMILTON P und ARCHIBALD R Copper sulphate method for measuring specific gravities of whole blood and plasma J Macy Jr Foundation April 1945 — 20 GARROD A E Inborn Errors of Metabolism London 1923 — 21 BEADLE G W Chemical Rev 37 (1945) 15 — 22 BRUTON O APT L GITLIN D und JANEWAY C Amer J Dis Child 84 1952) 632 — 23 KUNEFF N PEDERSEN K O und WALDENSTRÖM J Schweiz med Wschr 85 (1955) 363 — 24 BRUTON O Pediatrics (Ill) 9 (1952) 722 — 25 BENNHOLD H Klin Wschr 32 (1954) 756 — 26 TAKAHARA S Lancet London 2 (1952) 1101 — 27 GIBSON Q H Biochem J London 42 (1948) 13 — 28 BENNHOLD H KYLIN E und RUSZNYAK S Die Eiweißkörper des Blutplasmas Dresden 1938 — 29 FALLING L Science 110 (1949) 543 — 30 NEEL J W Amer J Human Genetics 6 (1954) 208 — 31 SINGER K Amer J Med 18 (1955) 633 — 32 BENNHOLD H Erg inn Med 42 (1932) 273 — 33 HOLMBERG C G und LAURELL C B Acta physiol Scand 10 (1945) 307 — 34 SCHADE A und CAROLINE L Science 104 (1946) 340 — 35 LAURELL C B Acta physiol Scand Suppl 170 (1946) — 36 KOECHLIN B A J Amer Chem Soc 74 (1952) 2649 — 37 WALLENIUS G Scand J Clin Laborat Invest 4 (1952) 24 — 38 LAURELL C B Pharmacol Rev Baltimore 4 (1952) 371 — 39 VAHLQUIST B Acta paediatr Suppl 5 (1941) — 40 BEARN A G und KUNKEL H G Proc Soc Exper Biol Med N Y 85 (1954) 44 — 41 GUBLER C J LAHEY M E CARTWRIGHT G E und WINTROBE M M J Clin Invest 32 (1953) 405 — 42 GUTMAN A B Metabolic interrelations Macy Found Conf 5 (1954) New York — 43 HORST W Klin Wschr 32 (1954) 961 — 43a HORST W und SCHÄFER K Klin Wschr 31 (1953) 340 91 — 44 MACHEBOEUF M Bull Soc chem biol Paris 11 (1929) 268 483 —

Die Reaktionen zur *Bestimmung* der Hyaluronidase sind physikochemischer, chemischer und biologischer Art (22).

Der *Mucingerinnsel-Verhinderungstest* (mucin clot prevention test) beruht auf der Eigenschaft hochpolymerer Hyaluronsäure, mit Serumeiweiß bei leichtem Ansäuern ein Gerinnsel zu bilden. Unter der Einwirkung zunehmender Mengen Hyaluronidase wird weniger Gerinnsel gebildet. Bestimmt wird die *Mindestmenge Hyaluronidase*, die die Gerinnselbildung unterdrückt.

Beim *Trübungsverminderungstest* (turbidity reduction test) setzt man zu einer *Hyaluronsäurelösung bei pH 4,2 verdünntes Serum*. Es entsteht eine kolloidale Suspension, die turbidimetrisch bestimmt werden kann. Die Trübung nimmt ab, wenn das Substrat vorher mit Hyaluronidase behandelt wurde. Es ist notwendig, für diesen Test hochgereinigte *Hyaluronsäure von niedriger Viskosität zu benutzen*.

Unter der Einwirkung von Hyaluronidase nimmt die Viskosität von Lösungen hochpolymerer Hyaluronsäure rapid ab. Der *Viskositätsverminderungstest* (viscosity *reduction test*) wird meistens so durchgeführt, daß Substrat und Ferment im Viskosimeter gemischt werden und das Zeitintervall bestimmt wird, in dem die Auslaufzeit des Viskosimeters auf die Hälfte des Ausgangswertes gefallen ist. Die Resultate sind *von der Art und Konzentration des verwendeten Puffergemisches* abhängig.

Die beste Hyaluronidase-Methode ist wahrscheinlich die *colorimetrische Bestimmung* der während des Abbaus von Hyaluronsäure *freigesetzten reduzierenden Zucker*. Die Methode setzt allerdings ein hochgereinigtes Substrat und eine ziemlich große Fermentmenge voraus; auch kann sie nicht verwendet werden, wenn der Einfluß reduzierender Substanzen (z. B. Serum) auf die Aktivität des Ferments untersucht werden soll.

Die *Spreading-Reaktion*, die am eingehendsten untersuchte biologische Wirkung der Hyaluronidase, kann bei genauer Einhaltung der Reaktionsbedingungen quantitativ ausgewertet werden. Tusche oder Hämoglobinlösungen werden mit oder ohne *Hyaluronidase* in die Haut eines Versuchstieres injiziert und der Größenunterschied der Farbflecken wird nach einem kurzen Zeitabschnitt bestimmt. Als Maßstab für die Komplexität dieses *biologischen Vorgangs mag die Tatsache dienen, daß auch bei* genauester Einhaltung der Reaktionsbedingungen die Fehlergrenze $\pm 30\%$ beträgt (23).

Die Literatur über die *Hemmung der Hyaluronidase* ist so ausgedehnt *und oft so* widerspruchsvoll, daß in der Folge nur ein kurzer Überblick gegeben werden kann (23a).

Verschiedene anionische hochpolymere Substanzen wie *Heparin, sulfonierte, acetylierte* oder nitrierte Hyaluronsäure, sulfonierte Cellulose, sulfoniertes Chitin und sulfoniertes Xylan üben auf Hyaluronidase eine starke Hemmung aus, die wahrscheinlich kompetitiver Natur ist (24). *Die ursprünglich der Salicyl- und Gentisinsäure* zugesprochene Hemmung wurde auf Verunreinigungen zurückgeführt, die auch durch alkalische Oxydation dieser Substanzen erhalten wurden. Es handelt sich bei [illegible] *Produkten wahrscheinlich um polymere* Polyphenole. Auch Di- und Tri-

[illegible]

starke Inhibitoren. Da es sich bei allen obengenannten Substanzen um [illegible] *elektrolyte* handelt, liegt die Vermutung nahe, daß sie neben dem mit dem Substrat kompetitiven Effekt auf das Ferment auch unspezifisch mit den kationischen Grup-

med Wschr 74 (1949) 481 — 107 Ludin H Schweiz med Wschr 77 (1947) 190 — 108 Sandkühler S Dtsch med Wschr 74 (1949) 1563 — 109 Olhagen B Acta med Scand Suppl 196 (1947) 478 — 110 Olhagen B Thorell B und Wising P Scand J Clin Laborat Invest 1 (1949) 49 — 111 Lewis L A und Page I H Amer J Med 17 (1954) 670 — 112 Sachs B A Cady P und Ross G Amer J Med 17 (1954) 662 — 113 Kunkel H G Slater R J und Good R A Proc Soc Exper

G und Hässig A

und Wetterlow L

S M und Kunkel

y S Fed Proc 13

32 (1954) 998 —

29 (1951) 705 —

120 W Dent C E und Rose G A Bio

chem Cooper G R und Willet R W

Amer De eiwitten in urine en serum bij de ziekte van Kahler The urinary and serum proteins in myelomatosis (with a summary in english) Utrecht 1954 — 124 Waldenström J Presse méd Paris 57 (1949) 213 — 125 Lerner A B und Watson C J Amer J Med Sc 214 (1947) 410 — 126 Lerner A B Barnum C P und Watson C J Amer J Med Sc 214 (1947) 416 — 127 Flemberg T und Lehmann J Nord med 23 (1944) 1565 — 128 Abrams A Cohen P P und Meyer O O J Biol Chem — 129 Schwartz T B und Jager B V

Cancer Giampalmo A und Marmont A Minerva med nd Faber M Acta med Scand 129 (1947)

81 — (1950) 390 — 133 Holmberg C G und Gronwall A Zschr physiol Chem 273 (1942) 199 — 134 Palm N F Acta ophth Khvn 25 (1947) — 135 Waldenström J Acta med Scand 117 (1944) 216 — 136 Tischendorff W und Hartmann F Acta haemat 4 (1950) 3 4 — 137 Habich H Schweiz med Wschr 83 (1953) 1253 — 138 Wunderly C Wuhrmann F und Hässig A Atti del VI Congresso Internazionale di Microbiologia Roma 2 (1953) 28 — 138a Pernis B Wuhrmann F und Wunderly C Acta haemat 11 (1954) 309 — 139 Ågren G Upsala läk foren forh 57 (1952) 223 — 140 Mandema E van der Schaff P C und Huisman T H J J Laborat Clin Med S Louis 45 (1955) 261 — 141 Hogben L Proc Royal Soc Edinb 52 (1932) 264 — 142 Følling A Mohr O L und Ruud L Oligophrenia phenylpyruvica Norsk Akad Videnskap 13 (1945) — 143 Bickel H Smallwood W C Smellie J M Daae P 42 (1952)

Suppl 90 — 144 Medes G Biochem A Weissbach J und Udenfriend S Amer nström J

und Ljungberg E Acta med Scand nd Harris

H Ann Eugen 16 (1951) 60 — 148 r chemical

Genetics Galton Laboratories of eugenics memoirs Cambridge 1955 — 149 Darmady E M Clay R D und Hawkins M J Path Bact 65 (1953) 551 — 150 Uzman L und Hood B Amer J med Sc 223 (1952) 392 — 151 Undritz E Sang Paris 25 (1954) 296 — 152 Brante G Scand J Clin Lab Invest 4 (1952) 43

Perjodatoxydation der Polysaccharide und Sichtbarmachung der gebildeten Aldehyde durch Schiffs Leucofuchsin (37, 38) *Perjodat reagiert* unter gewissen Bedingungen spezifisch mit α Glykolen, welche es zu Aldehyden oxydiert Diese konnen dann mit Leucofuchsin sichtbar gemacht werden Hyaluronsaure reagiert jedoch nicht mit Perjodat und Chondroitinschwefelsaure reagiert nur sehr langsam *so daß* wahrscheinlich noch *andere Substanzen wenigstens teilweise fur die* Farbung verantwortlich sind

Als Kontrolle fur die Spezifitat beider Reaktionen wurden die Gewebeschnitte vor der Farbung mit Hyaluronidase behandelt Die beobachtete Abnahme der Farbbarkeit kann jedoch nicht nur auf die Spaltung der Mucopolysaccharide zuruckgefuhrt werden da *der gleiche Effekt auch durch Einwirkung von proteolytischen* Fermenten erhalten wurde Die Entwicklung streng spezifischer Methoden fur die histochemische Identifizierung der Mucopolysaccharide ist außerst wunschenswert da die zur Zeit gebrauchten Reaktionen bestenfalls hinweisender Natur sind

Unter der Bezeichnung *Kollagenkrankheiten* faßte KLEMPERER (39) eine Gruppe *akuter und chronischer Krankheiten unklarer Atiologie zusammen die sich durch* ausgedehnte Veranderungen des Bindegewebes besonders in der intercellularen Grundsubstanz auszeichnen In der letzteren wird in den Anfangsstadien fast immer Odem sowie die Ansammlung von metachromatischer Substanz und eine Zunahme der Mastzellen beobachtet Auch tritt im Bindegewebe eine als *Fibrinoid* bezeichnete eosinophile Substanz von bandartiger Struktur auf die von Fibrin und Kollagen verschieden ist (40) und auf Grund ihrer metachromatischen Farbbarkeit und ihrer positiven Reaktion mit Perjodat als ein Komplex aus Mucopolysacchariden und basischem Protein angesprochen wurde (41) Die Bildung von Fibrinoid ist jedoch nicht auf die Kollagenkrankheiten beschrankt sondern kann auch durch verschiedene unspezifische Reize ausgelost werden Es ist auch in keiner Weise erwiesen daß es sich in allen Fallen von Kollagenkrankheiten um eine im chemischen Sinne gleiche Substanz handelt Die Gruppe der Kollagenkrankheiten umfaßt akuten Gelenkrheumatismus *rheumatoide Arthritis (primärchronische Polyarthritis)* Polyarteritis akuten Lupus erythematodes (Lupus erythematodes disseminatus) Sklerodermie und Dermatomyositis Es ist sehr wahrscheinlich daß die lange als spezifisch angesehenen Veranderungen des Bindegewebes hauptsachlich auf die beschrankte Reaktionsfahigkeit desselben zuruckzufuhren sind so daß verschiedene atiologische Faktoren das gleiche histologische Bild hervorrufen konnen

Chondroitinschwefelsaure

Vorkommen, Darstellung und Konstitution

Die Chondroitinschwefelsaure wurde erstmals von FISCHER und BOEDEKER (42) im Jahre 1861 sowie von KRUKENBERG (43) im Jahre 188[illegible] isoliert Sie bildet einen der *Hauptbestandteile des Knorpelgewebes* von dessen Trockengewicht sie bis zu 40% ausmachen kann Auch aus Haut, Sehnen Herzklappen Aortenwand und Nabel [illegible] F[illegible]r die *Darstellung* dient meist [illegible] oder mit Salzlosungen extra[illegible] usbeute aber ein hohermolekulares Produkt Eiweiß wird durch *Fallung mit Phosphorwolframsaure* oder mit der Sevagschen Methode entfernt Das Natriumsalz der Chondroitinschwefelsaure kann

Stoffwechsel der Mucopolysaccharide

Von

Josef Fellig

Die Mucopolysaccharide deren chemische Zusammensetzung weitgehend bekannt ist, bestehen aus Uronsäure Aminozucker und zum Teil Schwefelsäure Infolge ihrer stark anionischen Natur kommen sie im Organismus wahrscheinlich meist in Komplexverbindungen mit (basischen) Proteinen vor Die Funktion der Mucopolysaccharide ist sehr vielfältig, da diese Stoffe sowohl als strukturelles Element des Knorpels als auch in der Regulierung des Wassergehaltes und der Permeabilität des Bindegewebes, bei der Gerinnung des Blutes und als serologische Blutgruppensubstanzen eine wichtige Rolle spielen

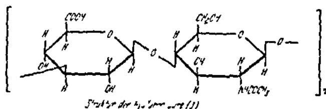
Hyaluronsäure

Vorkommen, Darstellung und Konstitution

Hyaluronsäure wurde erstmals von Meyer und Palmer (1) aus Rinderaugenglaskörpern isoliert Synovialflüssigkeit, Nabelschnur, Haut und gewisse Tumoren (Roussches Sarkom bei Geflügel) enthalten ebenfalls beträchtliche Mengen Hyaluronsäure die besonders in Haut und Nabelschnur von Chondroitinschwefelsäure begleitet ist Hämolytische Streptococcen der Gruppen A und C bilden hyaluronsäurehaltige Kapseln und secernieren auch das Polysaccharid in die Kulturlösung (2)

Als Ausgangsmaterial für die *Darstellung* der Hyaluronsäure dient meist menschliche Nabelschnur aus welcher das Polysaccharid zusammen mit viel Protein durch neutrale Salzlösungen extrahiert wird Rinderaugenglaskörper und Synovialflüssigkeit werden gleichfalls verwendet Die Extrakte werden mit Pyridin und Ammoniumsulfat, Aceton bei leicht saurem pH oder mit kaliumacetatgesättigtem Alkohol bei pH 9 gefällt und noch vorhandenes Eiweiß wird durch Adsorption an Zinkhydroxyd oder mit der Sevagschen Methode entfernt (3) Extraktion und Reinigung müssen in der Kälte ausgeführt werden, um ein möglichst hochviskoses (hochmolekulares) Endprodukt zu erhalten Die so dargestellte Hyaluronsäure enthält meist kleinere Mengen Chondroitinschwefelsaure, mittels elektrophoretischer Methoden können die Polysaccharide voneinander getrennt werden (4)

Hyaluronsäure ist ein hochpolymeres *unverzweigtes Polysaccharid*, dessen Periode (kleinste sich wiederholende Einheit) ein aus N Acetylglucosamin und Glucuronsäure bestehendes Disaccharid ist Beide Zucker sind nach enzymatischer oder saurer Spaltung isoliert worden Perjodatoxydation und Methylierung sowie die Untersuchung eines durch enzymatischen und sauren Abbau von Hyaluronsäure erhaltenen



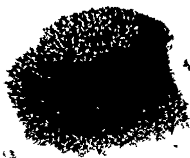
Struktur der Hyaluronsäure (1)



a

Abb. 82. *Autoradiogramme einer sieben Tage alten Ratte, die vierzehn Stunden vor der Herstellung der Schnitte 20 μc Radioschwefel (^{35}S) in Form von Na_2SO_4 (Präparate von L. Petit und Dr. F. L. Dwig, Service de Biologie du Commissariat à l'énergie atomique Paris) erhalten hatte.* (Für die Vermittlung der Bilder danken wir Herrn Dr. P. Fallot.)

a) Sagittalschnitt des ganzen Tieres. Gelatineeinbettung nach Helbinga und ten Berge. Block auf dem Gefriermicrotom geschnitten. Die Autoradiographie des Schnittes zeigt Schwärzungen durch ^{35}S-Ansammlungen im Bereich der knorpeligen Anteile des Skelettsystems, des Zungengrundes, der Trachea, der knorpeligen Nase und der äußeren Haut. Das im Gelatineblock enthaltene Thymol hat in der Umgebung des Objektes pseudoradiographische Effekte hervorgerufen.



b



c

b) Aufnahme einer Autoradiographie des Femurkopfes mit Hilfe des Dunkelfeldkondensors (zur Orientierung siehe Abb ... m Bereich der *Säulchenzellen* (in dieser ... tat weiß) geringere Aufnahme im Ruhe ... enchon *dralen* Verknöcherung und des Periostes ist unbedeutend.

c) Aufnahme des Femurkopfes, von dem die Autoradiographie stammt, mit Hilfe des Fluorescenzmikroskopes. Formation kristalliner *Grundsubstanz* im Bereich der Primordialhöhle. Säulchenstellung der der Epiphysenplatte benachbarten Knorpelzellen.

Zucker stellen vielleicht die „aktive" Form von N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure dar und könnten für die Biosynthese der Mucopolysaccharide von großer Wichtigkeit sein (13). Es wird angenommen, daß die Fibroblasten und vielleicht auch die Mastzellen für die Synthese der Hyaluronsäure im Bindegewebe verantwortlich sind.

Hyaluronidase

Die mucolytischen Fermente wurden ursprünglich von zwei verschiedenen Gesichtspunkten aus untersucht und beschrieben.

Im Jahre 1928 erhielt Duran-Reynals (14) aus Testesextrakten einen *spreading factor*, der intradermal injiziert die Ausbreitung in der Haut von Farbstoffen, Viren und Bacterien beschleunigt. Ähnliche „spreading factors" wurden auch aus Bacterien, Schlangengift und Blutegeln isoliert.

Meyer, Dubos und Smyth (15) gewannen im Jahre 1936 aus Pneumococcen ein Ferment, das auf Lösungen von Nabelschnur- oder Glaskörperhyaluronsäure stark viskositätsvermindernd wirkt und das Polysaccharid abbaut. *Hyaluronidase* wurde auch in verschiedenen Microorganismen, in Blutegeln sowie im Gift von Schlangen, Bienen und Spitzmäusen gefunden.

Daß es sich bei dem „spreading factor" aus Testes um ein mucolytisches Ferment, welches auf Synovialflüssigkeit und Hyaluronsäure eine der Hyaluronidase sehr ähnliche Wirkung ausübt, handelt, wurde im Jahre 1940 von Chain und Duthie (16) gezeigt. Es war dann naheliegend, die Wirkung der verschiedenen „spreading factors" durch ihren *Hyaluronidasegehalt* zu erklären, der es ihnen durch Abbau der in Haut und Bindegewebe reichlich vorhandenen Mucopolysaccharide ermöglicht, die *Permeabilität* dieser Gewebe zu vergrößern. Die in zahlreichen tierischen Giften vorhandene Hyaluronidase (oder „spreading factor") dient somit als Wegbereiter für die eigentlichen Toxine, deren Ausbreitung sie beschleunigt.

Die Einwirkung roher Testes- oder Bacterienhyaluronidase auf Hyaluronsäure führt zu den Endprodukten N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure. Daß jedoch mindestens zwei verschiedene Fermente für den vollständigen Abbau der Hyaluronsäure notwendig sind, wurde aus den Versuchen Hahns (17, 18) ersichtlich, der Hyaluronsäure durch rohe und teilweise gereinigte Hyaluronidasen verschiedenen Ursprungs abbaute und die Endprodukte analysierte. Zum Unterschied von ungereinigter Hyaluronidase, deren Einwirkung zu den Monosacchariden führt, erhielt man mit einem teilweise gereinigten Ferment nur Oligosaccharide. Dies wurde von Meyer (19) bestätigt, der mittels chromatographischer Methoden zeigte, daß gereinigte Hyaluronidase nur die N-acetylglucosaminidischen Bindungen spaltet und zu einem Gemisch von Oligosacchariden führt (20). Für den weiteren Abbau ist die in ungereinigter Hyaluronidase vorhandene β-Glucuronidase verantwortlich, welche nur Oligosaccharide, nicht aber die hochpolymere Hyaluronsäure angreift. Sie kann durch gereinigte β-Glucuronidase aus Leber, welche das gleiche Verhalten zeigt, ersetzt werden. Bacterielle Hyaluronidasen unterscheiden sich vom Testesferment hauptsächlich dadurch, daß sie nur Hyaluronsäure abbauen, während die Testeshyaluronidase auch Chondroitinschwefelsäure angreift. Das Endprodukt der Einwirkung von Pneumococcus-Hyaluronidase auf Hyaluronsäure ist ein Disaccharid (Uronid), dessen Uronsäurerest wahrscheinlich eine ungesättigte Doppelbindung enthält (21).

Ein von WINTERSTEIN *und Mitarbeitern* (55) aus Lunge isoliertes *β-Heparin* enthält äquimolare Mengen von Uronsäure, N-Acetylgalactosamin und Schwefelsäure und ist auf Grund seiner Zusammensetzung sowie seiner auf *β*-glykosidische Bindungen hinweisenden negativen Rotation ($[\alpha]_D^{20} = -60°$) zu den Chondroitinschwefelsäuren zu rechnen. Es unterscheidet sich jedoch von diesen durch seine gerinnungshemmende Wirkung, die rund 25% derjenigen von *α*-Heparin erreicht.

Biosynthese

JORPES und Mitarbeiter (61, 62) beobachteten, daß der Heparingehalt verschiedener Gewebe von deren Reichtum an *Mastzellen* abhängig ist und zeigten, daß die Mastzellen Heparin *enthalten. Durch Ultrazentrifugierung wurde aus Mastzellen eine* stark gerinnungshemmende Microsomenfraktion isoliert, welche aus einem *Heparin-Lipoproteinkomplex* besteht (63). Dies sowie die schon erwähnte starke Sulfatfixierung durch die Mastzellen (47a) und ihre charakteristische Ansammlung an der Wand oder in nächster Nähe der dünnwandigen Blutgefäße und Kapillaren, welche die Secretion des Heparins ins Blut ermöglicht, machen es äußerst wahrscheinlich, daß Heparin in den Mastzellen gebildet wird.

Physiologie

Auf die Hemmung der Blutgerinnung und die Lipämieklärung durch Heparin soll hier nicht eingegangen werden, da diese in anderen Kapiteln (S. 824 und S. 596) behandelt werden. Einige andere Heparineffekte jedoch mögen noch Erwähnung finden, da sie vielleicht von physiologischer Wichtigkeit sind. Heparin übt auf pancreatische *Ribonuclease* eine Hemmung kompetitiver Natur aus, für welche die intakte Sulf*amatgruppe des Heparins notwendig ist. Andere Mucopolysaccharide sind ohne Wir*kung (64, 65). Dieser Effekt konnte mit der beobachteten Wachstumshemmung durch Heparin in Zusammenhang stehen (66). Verschiedene andere Fermente wie Hyaluronidase (28) und Proteasen (67, 68) werden ebenfalls von Heparin gehemmt. SYLVÉN *(69) bringt dies in Zusammenhang mit der Beobachtung, daß* wachsende oder heilende Gewebe erhebliche Mengen von metachromatisch färbbarer Substanz enthalten (d. h. wahrscheinlich Heparin), und weist auf die Möglichkeit hin, daß Heparin auf den Wachstumsprozeß der Gewebe eine regulierende Wirkung ausübt.

Mucopolysaccharide verschiedenen Ursprungs

Mucoitinschwefelsäure wurde aus dem Mucin der Magenschleimhaut isoliert und setzt sich aus wahrscheinlich äquimolaren Mengen von N-Acetylglucosamin, Glucuronsäure und Schwefelsäure zusammen (70).

Die serologisch spezifischen *Blutgruppensubstanzen* A, B und 0 kommen *nicht nur* in den Erythrocyten vor, sondern auch im Mucin der Magenschleimhaut sowie im

po ysa

tose noch 14 verschiedene *Aminosäuren* enthalten. Diese sind ein integraler Bestandteil der Blutgruppensubstanzen, wenn sie abgespalten werden, geht die Spezifität *verloren* (71, 72, 73).

pen aller anwesenden Proteine reagieren. Dies steht in gutem Einklang mit der Beobachtung, daß diese Substanzen auch viele andere Fermente hemmen.

Die *unspezifische* (d. h. nicht immunologische) Hemmung der Hyaluronidase durch menschliches und tierisches Serum fand verbreitetes Interesse, da anfangs ungenauerweise Hyaluronidasegehalt und Spreading-Reaktion mit Virulenz und Eindringensvermögen von Microben gleichgesetzt und die Serumhemmung der Hyaluronidase als Abwehrreaktion („Antiinvasin") angesehen wurde (27). Durch Alkoholfällungen und Elektrophorese konnte aus Plasma eine hochgereinigte Inhibitorfraktion dargestellt werden, die für maximale Aktivität die Anwesenheit von Mg^{++} Ionen benötigt. Über die chemische Natur des Seruminhibitors ist noch nichts Genaues bekannt, doch weisen die große Wärmeempfindlichkeit, die Undialysierbarkeit sowie die Sedimentations- und Mobilitätseigenschaften auf ein Protein oder auf eine mit einem Protein verbundene Substanz hin. Laut GLICK und SYLVEN (28) könnte es sich möglicherweise um einen Heparin-Lipoproteinkomplex handeln, wie er auch in Mastzellen vorkommt. DORFMAN und Mitarbeiter hingegen erhielten eine sowohl elektrophoretisch wie in der Ultrazentrifuge einheitliche Inhibitorfraktion, welche sich als ein Mucoprotein erwies, dessen äußerst geringer Sulfatgehalt (< 0,1%) die Anwesenheit von Heparin ausschließt (28a). Der *Inhibitorgehalt* des Serums, der bei Gesunden sehr variabel ist, soll bei akutem rheumatischen Fieber und Arthritis ansteigen und während der Behandlung mit Cortison oder ACTH absinken (29, 30, 31, 32, 33). Auch bei malignen Tumoren sowie bei Virus- und Bacterieninfektionen wurde parallel mit erhöhter Blutkörperchensedimentationsgeschwindigkeit ein erhöhter Inhibitorspiegel beobachtet. Es scheint sich daher um eine unspezifische Reaktion auf Gewebeentzündung oder -zerstörung zu handeln. Die eigentliche physiologische Funktion des Seruminhibitors ist jedoch nicht bekannt. Zahlreiche Untersuchungen der Synovialflüssigkeit bei rheumatischen Krankheiten zeigten die Anwesenheit erhöhter Mengen von Hyaluronidase sowie von teilweise abgebauter Hyaluronsäure mit anomalen Viskositäts- und Sedimentationseigenschaften.

Physiologie und Pathologie

Es wird angenommen, daß die physiologische Rolle der Hyaluronsäure in der *Regulierung des Wassergehaltes* (Turgors) der intercellulären Grundsubstanz des Bindegewebes bestehe. Da trotz ihres hohen Wassergehaltes normalerweise in der Grundsubstanz keine freie Flüssigkeit beobachtet werden kann, muß das Wasser an geeignete Substanzen gebunden sein (Hydratation), wofür besonders Hyaluronsäure in Frage kommt. Daß auch die *Permeabilität* des Bindegewebes mit Hyaluronsäure im Zusammenhang steht, zeigte die Beobachtung von DAY (34), daß die Permeabilität von Mausfascie durch Behandlung mit Hyaluronidase zunimmt.

In normalen und pathologischen Präparaten werden Mucopolysaccharide meist durch die folgenden zwei *histochemischen Reaktionen* charakterisiert:

Die *metachromatische Färbung* beruht auf der Eigenschaft gewisser basischer Farbstoffe (z. B. Toluidinblau), mit sauren Polymeren eine von ihrer Eigenfarbe verschiedene Färbung zu geben. Es handelt sich aber nicht um eine für Mucopolysaccharide spezifische Reaktion, ausschlaggebend ist nur die Dichte der sauren Gruppen (Sulfat, Phosphat, Carboxyl) der mit dem Farbstoff reagierenden Polyelektrolyte. Daher geben z. B. auch Nucleinsäuren eine positive Reaktion. Sowohl Heparin wie Chondroitinschwefelsäure und Mucoitinschwefelsäure zeigen Metachromasie, die für die Untersuchungen an Bindegewebe besonders wichtige Hyaluronsäure hingegen nicht (35, 36).

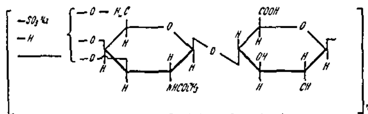
178 (1954), 1232 — 50 Layton, L L Proc Soc Exper Biol Med. 76 (1951), 598 —

D E Helvet chim acta 33 (1950), 1651 — 59 Jorpes, J E, Bergstrom, S, und Mutt, V J Biol Chem 183 (1950), 607 — 60 Wolfrom, M L, Weisblat, D I, Karabinos [illegible]

68 Astrup, T und Alkjaersig, N Nature 169 (1952), 314 — 69 Sylven, B Acta 10 (1954), 169 — 70 Kent, P W, und Whitehouse, M W Biochemistry of the Aminosugars, S 98 New York 1955 — 71 Kabat, E A Bact Rev 13 (1949), 189 — 72 Bray, H G, und Stacey M Advances Carbohydrate Chem 4 (1949), 37 — 73 Morgan, W. T J Experientia 3 (1947), 257 — 74 Kent, P W, und Whitehouse, M W Biochemistry of the Aminosugars, S 123, 125 New York 1955 — 75 Stacey, M Advances Carbohydrate Chem 2 (1946), 161

mit Hilfe eines synthetischen Kationenaustauschers gebildet werden, auch ein kristallines Calciumsalz wurde beschrieben (44).

Chondroitinschwefelsäure besteht aus unverzweigten Ketten, welche äquimolare Mengen von N-Acetylgalactosamin (= N-Acetylchondrosamin), Glucuronsäure und Schwefelsäure enthalten. Durch saure Hydrolyse wird Chondrosin gebildet, ein Disaccharid (Glucuronosido-Galactosamin), dessen Struktur noch nicht bekannt ist (45). Die chemische Konstitution der Chondroitinschwefelsäure ist bis jetzt noch nicht vollständig aufgeklärt, da weder der Ansatzpunkt der Sulfatgruppe am Galactosamin noch die Art der glucuronosidischen Bindung bekannt sind (46, 46a).



Struktur der Chondroitinschwefelsäure (46a)

Die Bestimmung des *Molekulargewichts* durch Strömungsdoppelbrechung liefert für nicht mit Alkali behandelte Chondroitinschwefelsäure Werte bis zu 260000; nach Einwirkung von Alkali sinkt das Molekulargewicht bis auf 50000. Reduktometrische Bestimmungen an Chondroitinschwefelsäure, die für die Darstellung mit Alkali extrahiert wurde, ergaben Werte um 30000.

Biosynthese

Über die Biosynthese der Chondroitinschwefelsäure ist noch nichts Genaues bekannt. Jedoch treffen wahrscheinlich die für die Hyaluronsäure beschriebenen Beobachtungen auch hier zu, da sowohl Uridindiphosphat-N-acetylgalactosamin als auch Uridindiphosphat-N-acetylgalactosaminsulfat aus tierischen Geweben isoliert wurden (46b, c). Ein aus Rinderaugenhornhaut erhaltenes Polysaccharid (Chondroitin), welches aus N-Acetylgalactosamin und Glucuronsäure besteht, ist möglicherweise ein sulfatfreier Vorläufer der Chondroitinschwefelsäure (47). Mit Hilfe von *radioaktivem Schwefel* (^{35}S) wurden Fixierung und Umsatz von Sulfat in Geweben und Mucopolysacchariden untersucht. Autoradiographische Methoden (47a) zeigten die stärkste Fixierung in den verschiedenen Knorpelgeweben (Abb. 1) und eine schwächere Sulfataufnahme in Arterien, wachsenden Herzklappen, Haut und gastrointestinalem Epithel. In der Subcutis zeigten nur die Mastzellen eine sehr starke Sulfatfixierung (Heparin).

Boström (47a) isolierte die Chondroitinschwefelsäure nach Injektion von radioaktivem Sulfat aus Knorpel und Haut von Ratten und zeigte, daß die biologische Halbwertszeit der Sulfatgruppe von Knorpelchondroitinschwefelsäure rund 16 Tage und diejenige der Hautchondroitinschwefelsäure 8—9 Tage beträgt. Er beobachtete auch in vitro die Aufnahme von radioaktivem Sulfat in die Chondroitinschwefelsäure von frischen Knorpeldünnschnitten in isotonischer Lösung. Dieser Sulfatumsatz wird durch Glutamin beschleunigt (47b) und durch Cortison und Salicylsäure gehemmt. Das von Robbins und Lipmann beschriebene Adenosin-3'-phosphat-5'-phosphorsulfat wirkt in verschiedenen enzymatischen Reaktionen als sulfatübertragende Substanz („aktives Sulfat") und spielt wahrscheinlich auch in der Biosynthese der schwefelsäurehaltigen Mucopolysaccharide eine wichtige Rolle (47c).



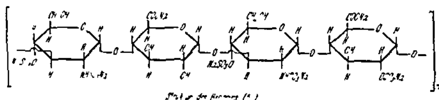
Über die *Pathologie des Sulfatstoffwechsels in der Chondroitinschwefelsäure* ist trotz einiger sehr interessanter Beobachtungen noch wenig Genaues bekannt. Laut DZIEWIATKOWSKI (48) nimmt die Sulfatfixierung zu, wenn die Versuchstiere mit Thyroxin behandelt werden. Hingegen zeigen skorbutische (49) oder mit Cortison behandelte Tiere (50, 51) eine verminderte Sulfatfixierung. Die Sulfataufnahme des Rippenknorpels von jungen Ratten ist nach Hypophysektomie stark vermindert (52). Injektion des hypophysären Wachstumshormons kann diesen Effekt teilweise aufheben. Autoradiographien von silikotischen Läsionen im Mäuseperitoneum zeigten eine starke intracelluläre Sulfataufnahme der Fibroblasten (53).

Heparin

Vorkommen, Darstellung und Konstitution

Heparin als *gerinnungshemmende Substanz* im menschlichen und tierischen Organismus wirksam, wurde im Jahre 1916 von MCLEAN (54) in der Leber entdeckt. Es kommt jedoch auch in vielen anderen Organen vor und wird heute hauptsächlich aus Lunge dargestellt. Die Gewebe werden mit leicht alkalischer Salzlösung extrahiert und das die Polysaccharide begleitende Eiweiß mit Trypsin abgebaut oder durch Adsorptionsmethoden entfernt. Die Polysaccharide werden dann durch Aceton- oder Alkoholfällung fraktioniert, wobei neben Heparin (α-Heparin) noch ein β-Heparin von schwächerer gerinnungshemmender Wirkung sowie Chondroitinschwefelsäure und Hyaluronsäure erhalten werden (55).

Nachdem lange Zeit völlige Unklarheit über die chemische Natur des Heparins geherrscht hatte, erbrachte JORPES (56) 1935 den Beweis, daß es sich um ein *Polysaccharid* aus *Uronsäure, Aminozucker und Schwefelsäure* handelt. Spätere Arbeiten zeigten, daß sich α-Heparin aus D-Glucosamin, D-Glucuronsäure und Schwefelsäure im molaren Verhältnis von 2 : 2 : 5 zusammensetzt (57) und sich von allen anderen zur Zeit bekannten stickstoffhaltigen Polysacchariden dadurch unterscheidet, daß die Aminogruppe des Glucosamins nicht an einen Acetyl-, sondern an einen Schwefelsäurerest gebunden ist (58, 59). Diese *Sulfamatgruppe* ist äußerst säureempfindlich und wird zumindest teilweise beim Umkristallisieren von Bariumheparinat aus saurer Lösung abgespalten. Durch wiederholtes Umkristallisieren wird ein physiologisch fast völlig inaktives Produkt erhalten (60); die Sulfamatgruppe scheint daher für die Aktivität notwendig zu sein. Der positiven Rotation ($[\alpha]_D^{20} = +50°$) entsprechend sind die glykosidischen Bindungen vom Typus α. WOLFROM und Mitarbeiter (57) ermittelten durch Perjodatoxydation von Heparin und dessen Spalt-



produkten die Struktur und zeigten, daß das Polysaccharid unverzweigte Ketten mit einem *Molekulargewicht* von rund 20000 bildet.

zahlreiche Nachuntersucher Nachdem MIESCHER bereits erkannt hatte, daß seine Nucleinpräparate häufig Eiweiß enthielten, führte ALTMANN 1889 die Bezeichnung *Nucleinsäure* für die eiweißfreie Substanz ein Der Ausdruck Nuclein wurde jedoch *noch viele* Jahre als Oberbegriff für die verschiedenen Nucleinsäuren und ihre Abbau produkte beibehalten Gleichzeitig wurde er von einigen Autoren auch für andere *phosphorsäurehaltige* Substanzen nicht lipoider Natur verwendet, die Phosphor proteine Heute spricht man wohl noch von Nucleinstoffwechsel, nicht aber mehr von Nucleinen

ALBRECHT KOSSEL hat in umfangreichen analytischen Untersuchungen mit seinen Schülern die *Bausteine der Nucleinsäure festgelegt Er konnte als* Erster zeigen, daß in *allen* Nucleinsäuren drei verschiedenartige Gruppen vorkommen, nämlich stick stoffhaltige Substanzen (Basen), die entweder den *Purinen oder den Pyrimidinen* angehören, *Kohlenhydrate* und *Phosphorsäure* Während KOSSEL sich hauptsächlich mit der Chemie der Basen beschäftigte und die Struktur der Basen aufklärte, gelang P A LEVENE die Identifizierung der Pentose der Hefenucleinsäure als Ribose Später fand der gleiche Forscher, daß der Zucker der Thymonucleinsäure, den man lange als Hexose angesehen hatte, Deoxyribose ist In grundlegender Weise wurde von P A LEVENE (1) auch die Verbindung der Bausteine des Nucleinsäuremoleküls untersucht und dabei festgestellt, daß das Kohlenhydrat an einem N-Atom der stick *stoffhaltigen Base glykosidisch gebunden und der Phosphorsäurerest* mit einer Hy droxylgruppe des Kohlenhydrates verestert ist Eine solche Verbindung aus je einem Molekül Base, Zucker und Phosphorsäure nannte LEVENE ein *Nucleotid* Das phos *phatfreie Glykosid aus Purin oder Pyrimidinkörper einerseits* und Kohlenhydrat andererseits wurde *Nucleosid* genannt An der Isolierung und Strukturaufklärung der wichtigsten Nucleotide haben neben LEVENE vor allem THANNHAUSER, JONES und FEULGEN große Verdienste

Verbindungen mehrerer Nucleotide nannte man je nach ihrer Zahl Di , Tri , Oligo oder Polynucleotide Die Hefenucleinsäure wurde auf Grund von Arbeiten von LEVENE als ein Tetranucleotid angesehen, in welchem die vier Basen in äquimoleku laren Mengen vorkommen Physikalische Molekulargewichtsbestimmungen ergaben aber ein hohes Molekulargewicht und die Vorstellung des einfachen Tetranucleo tides mußte fallen gelassen werden Die daraufhin aufgestellte Strukturformel be hielt die Grundvorstellung LEVENES bei, nach der die vier Nucleotide in regelmäßig alternierender *Reihenfolge* eine lange *Kette bilden Auch diese Strukturformel ist* heute experimentell widerlegt, vor allem durch die Arbeiten von GULLAND (2) und *seiner Schule, E CHARGAFF sowie G SCHMIDT und THANNHAUSER und ihren Mit* arbeitern (3) Nach den derzeit gültigen Vorstellungen über den Aufbau der Nuclein säuren sind diese Substanzen kompliziert gebaute, oft verzweigte Moleküle für die vor allem bezüglich der Reihenfolge und der Art der Verbindung der einzelnen Nucleo tide noch keine endgültigen Angaben gemacht werden können

Auch über die Funktion der Nucleinsäuren wissen wir heute mehr als vor dreißig Jahren Mono und Oligonucleotide bilden wichtige Cofermente des Energiestoff wechsels Die Chromosomen des Zellkernes bestehen zu einem großen Teil aus Aggregaten aus Deoxyribonucleinsäure und Eiweiß Eine ganze Reihe von Viren besteht aus Nucleoprotein und auch beim Wachstum *dürften Nucleinsäuren* eine Rolle spielen Für den Kliniker bietet die Harnsäure als das Endprodukt des Nuclein *(Purin)stoffwechsels auch* heute noch die wichtigsten Fragen auf diesem Gebiet *In Zukunft ist zu erwarten* daß auch die Nucleotide als Bestandteile der Coenzyme für klinische Betrachtungen immer mehr Bedeutung gewinnen werden *(S 99ff)*

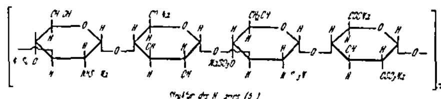
Über die *Pathologie des Sulfatstoffwechsels in der Chondroitinschwefelsäure* ist trotz einiger sehr interessanter Beobachtungen noch wenig Genaues bekannt. Laut DZIEWIATKOWSKI (48) nimmt die Sulfatfixierung zu, wenn die Versuchstiere mit Thyroxin behandelt werden. Hingegen zeigen skorbutische (49) oder mit Cortison behandelte Tiere (50, 51) eine verminderte Sulfatfixierung. Die Sulfataufnahme des Rippenknorpels von jungen Ratten ist nach Hypophysektomie stark vermindert (52). Injektion des hypophysären Wachstumshormons kann diesen Effekt teilweise aufheben. Autoradiographien von silikotischen Läsionen in Mäuseperitoneum zeigten eine starke intracelluläre Sulfataufnahme der Fibroblasten (53).

Heparin

Vorkommen, Darstellung und Konstitution

Heparin als *gerinnungshemmende Substanz* im menschlichen und tierischen Organismus wirksam, wurde im Jahre 1916 von McLEAN (54) in der Leber entdeckt. Es kommt jedoch auch in vielen anderen Organen vor und wird heute hauptsächlich aus Lunge dargestellt. Die Gewebe werden mit leicht alkalischer Salzlösung extrahiert und das die Polysaccharide begleitende Eiweiß mit Trypsin abgebaut oder durch Adsorptionsmethoden entfernt. Die Polysaccharide werden dann durch Aceton oder Alkohol-Fällung fraktioniert, wobei neben Heparin (α-Heparin) noch ein β-Heparin von schwächerer gerinnungshemmender Wirkung sowie Chondroitinschwefelsäure und Hyaluronsäure erhalten werden (55).

Nachdem lange Zeit völlige Unklarheit über die chemische Natur des Heparins geherrscht hatte, erbrachte JORPES (56) 1935 den Beweis, daß es sich um ein *Polysaccharid* aus *Uronsäure, Aminozucker und Schwefelsäure* handelt. Spätere Arbeiten zeigten, daß sich α-Heparin aus D-Glucosamin, D-Glucuronsäure und Schwefelsäure im molaren Verhältnis von 2 : 2 : 5 zusammensetzt (57) und sich von allen andern zur Zeit bekannten stickstoffhaltigen Polysacchariden dadurch unterscheidet, daß die Aminogruppe des Glucosamins nicht an einen Acetyl-, sondern an einen Schwefelsäurerest gebunden ist (58, 59). Diese *Sulfamatgruppe* ist äußerst säureempfindlich und wird zumindest teilweise beim Umkristallisieren von Bariumheparinat aus saurer Lösung abgespalten. Durch wiederholtes Umkristallisieren wird ein physiologisch fast völlig inaktives Produkt erhalten (60); die Sulfamatgruppe scheint daher für die Aktivität notwendig zu sein. Der positiven Rotation ($[\alpha]_D = +50°$) entsprechend sind die glykosidischen Bindungen vom Typus α. WOLFROM und Mitarbeiter (57) ermittelten durch Perjodatoxydation von Heparin und dessen Spalt-

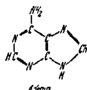


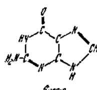
produkten die Struktur und zeigten, daß das Polysaccharid unverzweigte Ketten mit einem *Molekulargewicht* von rund 20000 bildet.

mit chromatographischen Trennungsmethoden auch identifiziert werden Erst diese einfachen Micromethoden ermoglichten die Durchfuhrung einer Vielzahl von Analysen in verhaltnismäßig kurzer Zeit und damit die ausgedehnten Untersuchungen die beispielsweise zur Strukturaufklarung der Nucleinsauren notig waren

Purin wurde erst in jungster Zeit in der Natur aufgefunden und zwar als Ribosid Nebularin (6) Diese Verbindung hat die bemerkenswerte Eigenschaft das Wachstum des Tuberkelbacillus zu hemmen vielleicht ist sie ein Mitosegift

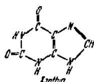
Adenin (6 Aminopurin) wurde 1885 von A Kossel entdeckt In der Natur kommt es als wichtiger Bestandteil von Nucleinsauren und Nucleotiden vor aus denen es durch mineralsaure Hydrolyse gewonnen werden kann Freies Adenin findet sich in vielen Pflanzen so z B im Tee und in der Zuckerrube Zur Isolierung eignet sich vor allem das unlosliche Pikrat

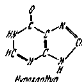

Adenin


Guanin

Guanin (2 Amino 6 oxypurin) ist als ebenso wichtiger Bestandteil der Nucleinsauren anzusehen und wird aus ihnen wie das Adenin gewonnen Freies Guanin findet sich in bestimmten Korperteilen von Fischen Amphibien und Reptilien und reichlich im Guano aus dem es auch erstmals isoliert wurde Auch Guanin gibt ein schwer losliches Pikrat die praparative Trennung von Adenin geschieht uber das Chlorhydrat das in neutraler Losung nicht bestandig ist und das wasserunlosliche Guanin ausfallen läßt

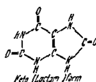
Von den Oxypurinen ist das *Hypoxanthin* (6 Oxypurin) in einem wichtigen Nucleotid der Inosinsäure vorgebildet die Inosinsaure ist die Schlusselsubstanz der *biologischen Purinsynthese* Freies Hypoxanthin kommt im Harn vor allem bei Leukamie vor Seine praparative Darstellung erfolgt durch Behandlung von Adenin mit Nitrit in saurer Losung

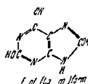

Xanthin


Hypoxanthin

Xanthin (2 6 Dioxypurin) entsteht durch Deaminierung von Guanin Es verhält sich wie eine schwache zweibasische Säure In der Natur kommt es gelegentlich in Begleitung seiner Methylderivate (z B Coffein) vor in großen Mengen in einigen Guanosorten Auch im Harn treten Xanthin und einige seiner Methylderivate auf (1 Methyl 7 Methyl und 1 7 Dimethyl) daneben ein Methylguanin

Harnsaure (2 6 8 Trioxypurin) wird heute meist synthetisch dargestellt aber auch die Isolierung aus biologischem Material (Schlangen oder Vogelexcrementen sowie Harn oder Harnsteinen) gelingt leicht Freie Harnsäure liegt nahezu ausschließlich als Ketoform vor


Keto (Lactam) Form

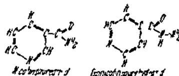

Enol (Lactim) Form

Wenn Serum bei saurem pH erhitzt wird, werden die meisten Proteine ausgefällt. Das in Lösung bleibende *Seromucoid* enthält rund 11% eines aus äquimolaren Mengen von N-Acetyl-D-glucosamin, D-Mannose und D-Galactose bestehenden Polysaccharids (74). Auch in drei hochgereinigten *Hypophysenhormonen* (follikelstimulierendes Hormon, luteinisierendes Hormon und thyreotropes Hormon) wurden D-Mannose und Hexosamin gefunden (74, 75).

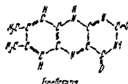
Literaturverzeichnis

1 MEYER K und PALMER J W J Biol Chem 107 (1934) 629 — 2 GIBIAN H Ang Chem 63 (1951) 105 — 3 MEYER K H FELLIG J und FISCHER E H Helvet chim acta 34 (1951) 939 — 4 GARDELL S GORDON A H und AQVIST S Acta chem Scand 4 (1950) 907 — 5 JEANLOZ R Experientia 6 (1950) 59 — 6 WEISSMANN B und MEYER K J Amer Chem Soc 74 (1952) 4729 — 7 MEYER K H und FELLIG J Experientia 6 (1950) 186 — 8 TOPPER Y J und LIPTON M M J Biol Chem 203 (1953) 135 — 9 ROSEMAN S MOSES F E LUDOWIEG J und DORFMAN A J Biol Chem 203 (1953) 213 206 (1954) 665 — 10 CABIB E LELOIR L F und CARDINI C E J Biol Chem 203 (1953) 1055 — 11 STOREY I D F und DUTTON G J Biochem J 59 (1955) 279 — 12 STROMINGER J L KALCKAR H M AXELROD J und MAXWELL E S J Amer Chem Soc 76 (1954) 6411 — 13 GLASER L und BROWN D H Proc Nat Acad Sc 41 (1955) 253 — 14 DURAN REYNALS F Compt rend Soc biol 99 (1928) 6 — 15 MEYER K DUBOS R und SMYTH E M Proc Soc Exper Biol Med 34 (1936) 816 — 16 CHAIN E und DUTHIE E S Brit J Exper Path 21 (1940) 324 — 17 HAHN L Ark Kemi 19 A (1945) 1 — 18 HAHN L Biochem Zschr 318 (1947) 123 — 19 RAPPORT M M MEYER K und LINKER A J Amer Chem Soc 73 (1951) 2416 — 20 WEISSMANN B MEYER K SAMPSON P und LINKER A J Biol Chem 208 (1954) 417 — 21 LINKER A und MEYER K Nature 174 (1954) 1192 — 22 MEYER K und RAPPORT M M Advances Enzymol 13 (1952) 199 — 23 JAQUES R Biochem J 53 (1953) 56 — 23a MATHEWS M B und DORFMAN A Physiol Rev 35 (1955) 381 — 24 MATHEWS M B In Connective Tissue in Health and Disease S 112 Kopenhagen 1954 — 25 HAHN L und FEKETE J Acta chem Scand 7 (1953) 798 806 — 26 DICZFALUSY E FERNÖ O FEX H HÖGBERG B LINDEROT T und ROSENBERG TH Acta chem Scand 7 (1953) 913 921 — 27 HAAS E J Biol Chem 163 (1946) 63 89 101 — 28 GLICK D und SYLVÉN B Science 113 (1951) 388 — 28a NEWMAN J K BERENSON G S MATHEWS M B GOLDWASSER E und DORFMAN A J Biol Chem 217 (1955) 31 — 29 DORFMAN A REIMERS E J und OTT M L Amer J Dis Child 77 (1949) 106 — 30 GOOD R A, und GLICK D J Infect Dis 86 (1950) 38 — 31 HAKANSON E Y und LUFT R Acta endocr Khvn 3 (1949) 318 — 32 DORFMAN A und MOSES F E Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 667 — 33 ADAMS F H KELLEY V C DUNAN P F und GLICK D Pediatrics 7 (1951) 472 — 34 DAY T D Nature 166 (1950) 785 J Physiol London 117 (1952) 1 — 35 SYLVÉN B und MALMGREN H Lab Investig 1 (1952) 413 — 36 SYLVÉN B Quart J Microsc Sc 95 (1954) 327 — 37 MCMANUS J F A Nature 158 (1946) 202 — 38 HOTCHKISS R D Arch Biochem 16 (1948) 131 — 39 KLEMPERER P Amer J Path 26 (1950) 505 — 40 KELLGREN J H BALL J ASTBURY W T REED R und BERGHTON E Nature 168 (1951) 493 — 41 ALTSCHULER C H und ANGEVINE D M Amer J Path 25 (1949) 1061 — 42 FISCHER C und BOEDEKER C Ann 117 (1861) 111 — 43 KRUKENBERG C F W Zschr Biol 20 (1884) 307 — 44 LINBINDER J und SCHUBERT M J Biol Chem 191 (1951) 591 — 45 DAVIDSON E A und MEYER K J Amer Chem Soc 76 (1954) 5686 — 46 MEYER K H ODIER M E und SIEGRIST A E Helvet chim acta 31 (1948) 1401 — 46a WOLFROM M L MADISON R K und CRON M J J Amer Chem Soc 74 (1952) 1491 — 46b FONTIS H G J Biol Chem 216 (1955) 195 — 46c STROMINGER J L Biochim biophys acta 17 (1955) 283 — 47 DAVIDSON E A und MEYER K J Biol Chem 211 (1954) 605 — 47a BOSTRÖM H und JORPES E Experientia 10 (1954) 392 — 47b BOSTRÖM H RODÉN L und VESTERMARK A Nature 176 (1955) 601 — 47c ROBBINS P W und LIPMANN F J Amer Chem Soc 78 (1956) 2652 — 48 DZIEWIATKOWSKI D D J Biol Chem 189 (1951) 717 — 49 REDDI K und NORSTROM A Nature

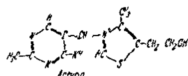
Beiden Nucleinsäurearten gemeinsam ist dagegen das *Cytosin* (2 Oxy-6 amino pyrimidin) welches ebenfalls von KOSSEL und NEUMANN entdeckt wurde, das 5 *Methylcytosin* wurde erst 1925 von JOHNSON und COGHILL aus Tuberkelbacillen isoliert Es ist in niederen Konzentrationen in Deoxyribonucleinsauren pflanzlicher oder tierischer Herkunft enthalten In Bacterien oder Viren wurde die Substanz im ubrigen nicht mehr gefunden Aus Bacteriophagen wurde dagegen 5 *Hydroxymethyl cytosin* (8) isoliert Cytosin ist nicht auf die Nucleinsäuren beschränkt, in Verbindung mit *Aminosäuren* kommt es in dem gegen den Tuberkelbacillus wirksamen Antibioticum *Amicetin* vor

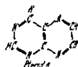


Weitere *stickstoffhaltige* Basen, die in Oligo nucleotiden oder ähnlichen Substanzen vorkommen sind das *Nicotinsaureamid* und das *Aneurin* (Vitamin B_1 Thiamin) Diese Substanzen sind Vitamine sind also stoffwechselwirksam ohne selbst *mehr als spurenweise umgesetzt* zu werden Nicotinsäureamid bildet echte *Nucleotide die* ein Bestandteil der Codehydrasen I, II und III sind (S 123) Auch Isonicotinsaurehydrazid kann in Nucleotide eingebaut werden (9)

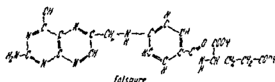


Isoalloxazin ist am Aufbau der gelben Fermente beteiligt (S 137) Seine Verbindung mit dem der Ribose homologen Alkohol Ribitol ist das Riboflavin (Lactoflavin), dessen Phosphatester gewohnlich als Riboflavin nucleotide bezeichnet werden, obwohl sie nicht die Pentose selber enthalten Aneurin enthält ein sonst nicht vorkommendes Pyrimidin und einen Thiazolring, sein Pyrophosphatester ist die Cocarboxylase





Den Purinen und Pyrimidinen nahe stehen außerdem die *Pterine*, Farbstoffe aus Insektenflugeln die auch beim Menschen vorkommen Das *Xanthopterin* (2 Amino 6 8 dioxypteridin Uropterin) ist endogener Herkunft, bei einer Reihe von Krankheiten ist seine Ausscheidung vermehrt (10) Der Wuchsstoff *Folsaure* ist Pteroyl glutaminsäure



Chemie der Nucleoside

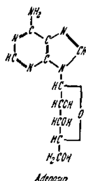
Nucleoside sind Verbindungen aus gewissen stickstoffhaltigen Substanzen, meist Purinen, Pyrimidinen oder ihren biologischen Vorlaufern einerseits und Monosaccha riden, meist D Ribose oder D Deoxyribose andererseits Die Bindung des Zuckers an den Stickstoff erfolgt β glykosidisch die Pentosen liegen als Furanosen vor Die Ebenen des Ringes der stickstoffhaltigen Base und des Halbacetalringes der Pentose stehen aufeinander senkrecht (Abb 81)

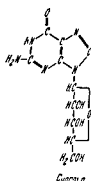
Nucleinstoffwechsel

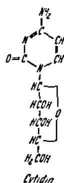
Von

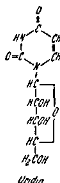
Nepomuk Zollner

Herzmuskelextrakten vor Das Nucleosid des Hypoxanthins ist das Inosin, ein Bestandteil der Inosinsäure, es entsteht durch Deaminierung aus dem Adenosin Das Xanthosin entsteht *in vitro durch* chemische Deaminierung des Guanosins Im Rinderblut haben S R BENEDICT und Mitarbeiter (13) ein Ribosid der Harnsäure nachgewiesen Synthetische Purinhexoside haben FISCHER und HELFERICH (14) dargestellt


Adenosin

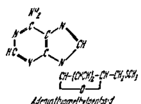

Guanosin


Cytidin

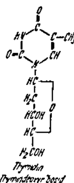

Uridin

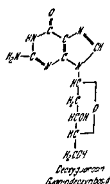
Die *Pyrimidinriboside* tragen die Glykosidbindung an N-3 Ihre Vertreter sind das *Cytidin* und das *Uridin* Sie werden durch chemischen Abbau von Nucleinsäure gewonnen; in der Natur kommen sie nicht vor

Als Abbauprodukt des „aktiven Methionins" (S 422) kommt das *Adeninthiomethylpentosid* vor Es enthält eine 5-Deoxy-5-thiomethyl pentose In niederen Pflanzen findet man außerdem Nucleoside mit anderen Zuckern, Arabinose, D Glucose und Cordycepose In dem aus einer Streptomycesart stammenden *Puromycin*, das im Tierversuch das Carcinomwachstum hemmt, ist anstelle der Pentose eine Aminopentose enthalten Die Aminogruppe des Zuckers ist mit einer Aminosaure peptidahnlich verbunden Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Nucleosidbildung nicht an ein starres Bauschema gebunden ist, sondern *daß, vermutlich in Anlehnung an die Bedurfnisse des Stoffwechsels, interessante* Abweichungen vorkommen konnen


Adeninthiomethylpentosid

Die *Deoxyriboside* haben erstmals Thannhauser (15) und seine Mitarbeiter (16) durch fermentativen Abbau von Thymonucleinsäure erhalten LEVENE (12) konnte die Nucleoside nach Verfutterung von Thymonucleinsaure aus der Dunndarmfistel eines Hundes isolieren Die Deoxyriboside der Purine werden von stark verdunnten Sauren rasch unter Bildung von Deoxyribose gespalten Bei der sauren Hydrolyse der Pyrimidindeoxyriboside, welche energischere Bedingungen verlangt, er durch Zerstorung des Zuckers Laev


Thymidin
Thymindeoxyribosid


Deoxyguanosin
Guanindeoxyribosid

Chemi otide

Die Mononu Ester der it Orth osphorsäure Die Veresterung findet oxylgru tose achdem die Stelle C 4' bei den Pen Halba i ie Ribonucleotide

Einleitung

Als Nucleinsäuren bezeichnet man in allen Zellen vorkommende, macromolekulare Substanzen, welche bei Hydrolyse eine Reihe stickstoffhaltiger Basen, Pentosen und Orthophosphat ergeben. Die Baueinheit der Nucleinsäuren ist das Nucleotid, eine Verbindung aus je einem Molekül Base, Zucker und Phosphat (Mononucleotid). Durch Verbindung zweier oder mehrerer Nucleotide entstehen Dinucleotide und andere Oligonucleotide, Nucleinsäuren bestehen aus wenigstens 25 Mononucleotiden, *sind also Polynucleotide*.

Man unterscheidet zwei Arten von Nucleinsäuren, die nach ihren präparativen Quellen früher Thymus- bzw. Hefenucleinsäure genannt wurden. Ein wichtiger Unterschied zwischen den Nucleinsäuren des Hefe- und des Thymustypes liegt in der Art des an ihrem Aufbau beteiligten Zuckers. Die Säure aus Hefe enthält β-D-Ribofuranose, die Säure aus der Thymus β-D-2-Deoxyribofuranose (Tab. 72). Der Natur die-

Tabelle 72. *Bestandteile der Nucleinsäuren*

Bestandteile	Ribonucleinsäure (Hefenucleinsäure, Cytoplasma)	Deoxyribonucleinsäure (Thymonucleinsäure, Zellkern)
Pentosen	D-Ribose	D-Deoxyribose
Pyrimidine	Cytosin, Uracil	Cytosin, Thymin, 5-Methylcytosin, 5-Hydroxymethylcytosin
Purine	Adenin, Guanin	Adenin, Guanin
Phosphat	Orthophosphat	Orthophosphat

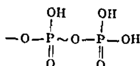
ser Zucker entsprechend unterscheidet man heute zwischen Ribonucleinsäure (RNS) und Deoxyribonucleinsäure (DNS). Diese Umbenennung war nötig, da man festgestellt hat, daß alle Zellen tierischer oder pflanzlicher Herkunft Nucleinsäuren beider Arten enthalten: Deoxyribonucleinsäure im Kern, Ribonucleinsäure im Plasma.

Bei der präparativen Darstellung der Nucleinsäuren erhält man in der Regel zunächst ein hochmolekulares eiweißreiches Produkt, das als Nucleoprotein bezeichnet wird. Die Natur des im Nucleoprotein an die Nucleinsäuren gebundenen Eiweißes ist

dings Verbindungen zwischen Nucleinsäuren und stark basischen Protaminen oder Histonen isoliert werden, die vielleicht auch in der Natur vorkommen, vermutlich in Form von Salzen des Eiweißes mit der Nucleinsäure („Protaminnucleinat"). Eine Reihe von Viren scheint ausschließlich aus Nucleoproteinen zu bestehen.

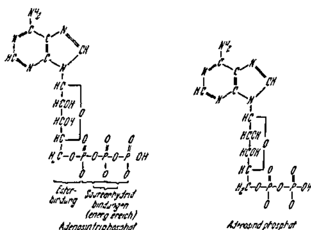
F. Miescher beschrieb 1869 die erste Nucleinsäure in den Leucocyten des Eiters. Er bemerkte, daß seine Substanz sauren Charakter und einen hohen Gehalt an Phosphorsäure besaß, in die Gruppe der damals bereits bekannten Lecithine konnte sie nicht eingereiht werden. Ihrer Herkunft entsprechend nannte Miescher die Substanz *Nuclein*. Hoppe-Seyler, dem Miescher einen Bericht zur Veröffentlichung einreichte, hielt dessen Angaben für so unwahrscheinlich, daß er die Publikation um zwei Jahre zurückhielt, bis er sie selbst nachgeprüft hatte (1871). Die Bestätigung durch das Hoppe-Seylersche Institut sicherte der Entdeckung Mieschers weiteres Interesse und führte zu der Isolierung von Nuclein aus nahezu allen Organen durch

Neben den besprochenen Mononucleotiden, den Bausteinen der Nucleinsäuren kommen im Stoffwechsel weitere *Nucleotide* vor, *die als Cofermente* wichtige Rollen spielen Die wichtigsten enthalten Adenosin, Nicotinsäureamidribosid oder Uridin Von den einfachen Mononucleotiden unterscheiden sich diese Substanzen dadurch daß sie „energiereiche" Pyrophosphat (Phosphorsäureanhydrid)bindungen enthalten



(S 94) Oft sind durch solche Bindungen zwei Nucleotide vereinigt Neben der Ribose kommen Hexosen vor

Adenosintriphosphorsaure (Adenylpyrophosphorsäure, ATP) wurde von LOHMANN (32) und gleichzeitig von FISKE und SUBBAROW (33) 1929 *entdeckt Sie enthält* einen Adenosin 5' ester und zwei Phosphorsäureanhydridbindungen Da diese



Anhydridbindungen gegen saure Hydrolyse nicht bestandig sind, werden dabei zwei Drittel des in ATP enthaltenen Phosphates freigesetzt Darauf beruht eine grobe Bestimmungsmethode fur ATP (sog 7 Minutenphosphat) *Adenosindiphosphorsaure* (ADP) wurde ebenfalls von LOHMANN (34) aufgefunden Die Substanz, die eine Phophorsaureanhydridbindung enthält gibt bei kurzer Säurehydrolyse die Hälfte des Phosphates in anorganischer Form frei Die Funktion von ATP und ADP im *Stoffwechsel ist die Energieubertragung* (S 93)

Dem ATP und ADP analoge Substanzen sind die Di und Triphosphorsäuren des ... ADP, anorgani ... pielen Auch ... ufgefunden

Ein *Pyridinnucleotid*, das strukturmäßig dem ADP entspricht ist die Nicotinsäureamidribosiddiphosphorsäure, das Coenzym III

Verbindet sich das dieser Substanz zugrunde liegende einfache Nucleotid Nicotinsäureamidribosid 5' phosphorsaure mit Adenosin 5' phosphorsäure durch eine Saureanhydrid (Pyrophosphat)bindung, so entsteht das *Diphosphorpyridinnucleotid*

Chemie der Nucleinsäuren

Chemie der Purine und Pyrimidine

Eine Reihe von Purinen Harnsäure (SCHEELE 1776) Xanthin (MARCET 1817), ypoxanthin (SCHERER 1850) Guanin (UNGER 1846) waren in ihrer Zusammenset ng schon lange bekannt Eine genauere Kenntnis des molekularen Aufbaues dieser orper verschafften aber erst die synthetischen Arbeiten von EMIL FISCHER (4) Er nannte den der ganzen Korperklasse zugrunde liegenden Korper Purin (purum uricum) und versah die Positionen im Gerust des Moleküls mit Zahlen Aus Grunden der Einheitlichkeit der Numerierung organischer cyclischer Verbindungen gehen heute manche Autoren vor allem der angelsächsischen Länder von den Vorschlägen FISCHERS ab (5) Vorläufig wird die Numerierung FISCHERS on den meisten Autoren vorgezogen, sie wird auch in diesem Kapitel verwendet

Der früher übliche Ausdruck Purinbasen war nicht glücklich gewählt weil alle urine (mit Ausnahme der Harnsäure) sowohl mit Säuren als auch mit Alkali Salze l len also amphoter sind Die Ursache fur dieses Verhalten liegt in der Fähigkeit der minogruppe (NH) im sauren Milieu als Base zu reagieren im alkalischen dagegen n n Wasserstoff abzudissoziieren und ein Kation zu binden Oxypurine sind ärker Sauren als Purin und zwar zunehmend mit dem Grad der Oxydation Amino urine erhalten durch ihre Aminogruppen zusätzliche basische Eigenschaften

Fur die Bestimmung der Purine ist ihre Eigenschaft ultraviolettes Licht der Wel nlängen von 250—270 mμ zu absorbieren von Bedeutung (Abb 83) Spektro hotometrisch können sehr kleine Purinmengen eindeutig bestimmt und zusammen

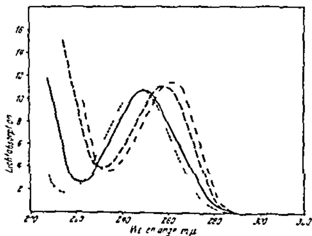
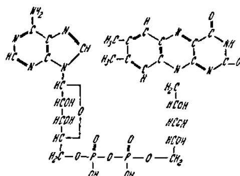


Abb 83 *Spektren des Hypoxanthins im Ultraviolett bei verschiedenen pH Werten* ich L A JOHNSON aus E CHARGAFF und J N DAVIDSON The Nucleic Acids New York 1955

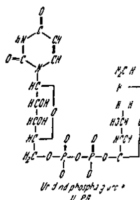
in 1 2 n HCl
——— in H_2O pH 6
— — — — in NaOH pH 10 8
— — — — in n NaOH

oxydierte Form zeigt selbst in verdünnten Lösungen starke grüne Fluoreszenz Die reduzierte Form geht bei Anwesenheit von Sauerstoff spontan in die oxydierte über

Coenzym A (S 160) geht vom Adenosin 3',5 diphosphat aus, das durch Pyrophosphatbindung mit Pantethein 4' phosphat verbunden ist Man kann die Substanz eigentlich nicht mehr als Nucleotid, nur noch als nucleotidhaltige Verbindung ansprechen



Flavinadenindinucleotid FAD



Uridindiphosphatglucose UPG

Vom Uridin ausgehend gibt es dem ADP und ATP entsprechende Di und Triphosphate In Tumoren kommen selbst Cytidindi und triphosphate vor Eine Verbindung des Uridindiphosphates ist *Uridindiphosphatglucose* (UDPG) das Coferment der Umwandlung von Glucose 1 phosphat und Galactose 1 phosphat Andere Zuckerverbindungen des Uridindiphosphates sind Cofermente in der Synthese der Mucopolysaccharide (S 500)

Cocarboxylase ist das Pyrophosphat des Aneurins Sie besitzt zu den Nucleotiden insofern eine gewisse Beziehung als der Thiazolring in Größe und Form dem Halbacetalring des Ribofuranosids ähnelt

Bis vor kurzem nahm man an daß Nucleotide nur als Bestandteile von Nucleinsäuren oder *nucleotidartigen Cofermenten vorkommen Neuerdings wurde gefunden* daß Nucleotide auch in den Substanzen der Vitamin B_{12} Gruppe vorkommen

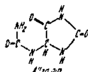
Struktur der Ribonucleinsäure

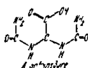
Das Molekulargewicht der Ribonucleinsäuren liegt zwischen 10000 (handelsübliches Präparat aus Hefe) und 300000 (Präparat aus dem kristallinen Nucleoprotein des Tabakmosaikvirus), für ein Präparat aus Hefe mit einem Molekulargewicht von 30000 geben Watanabe und Iso (35) eine ellipsoide Form von 15 Å Durchmesser und über 200 Å Länge an Ribonucleinsäurepräparate verschiedener Herkunft unterscheiden sich aber nicht nur durch ihre Größe sondern auch durch ihre Zusammensetzung Gewisse Unterschiede mögen auch durch Veränderungen während der Aufarbeitung entstehen

Solange eindeutig native und einheitliche Nucleinsäurepräparate nicht zur Verfügung stehen, kann die Frage nach der Struktur nicht endgültig beantwortet werden Eine näherungsweise *gültige Strukturformel für die RNS* läßt sich aber aus der Klärung folgender Fragen ableiten ‚Sind die Nucleotide kettenförmig oder verzweigt angeordnet?‘ , Aus welchen Nucleotiden setzt sich die RNS zusammen? Durch welche Art der Bindung sind die *Nucleotide vereinigt?* ‚In welcher Reihenfolge sind sie angeordnet?

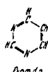
die Salze leiten sich jedoch von der Enolform her. Die Harnsäure ist zweibasisch. Bei neutraler Reaktion bildet sie monobasische, primäre Salze und erst bei stark alkalischer Reaktion dibasische sekundäre Urate. Physiologisch bedeutungsvoll sind deshalb nur die Monourate. Die Salzbildung geschieht bei den primären Salzen an Position 8, bei den sekundären an den Positionen 8 und 2. Der Nachweis der Harnsäure geschieht durch die Murexidprobe. Nach Eindampfen mit Salpetersäure färbt sich der Rückstand nach Zugabe von Ammoniak violettrot.

Bei den Vögeln und den meisten Reptilien ist die Harnsäure das End- und Ausscheidungsprodukt des *gesamten* Stickstoffstoffwechsels und man nennt diese Tierklassen deshalb *uricotel*. Bei den Säugetieren dagegen entsteht Harnsäure lediglich im Purinstoffwechsel. Der Mensch und die Primaten scheiden sie aus, bei allen anderen Säugetieren findet ein weiterer Abbau zu *Allantoin* statt. In niederen Tierklassen geht dieser Abbau (*Uricolyse*) sogar noch weiter bis zu Allantoinsäure, Harnstoff oder Ammoniak.

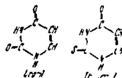


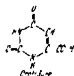


Die *Pyrimidine* unterscheiden sich von den Purinen insofern, als sie in der Natur nur als Bestandteil von Nucleinsäuren und Nucleotiden beobachtet werden und mit Ausnahme des Uracils nicht in freier Form vorkommen. Pyrimidin ist 1,3-Diazin. Seine physiologischen Derivate verhalten sich Basen und Säuren gegenüber entsprechend den Purinderivaten. Die Abtrennung der Purine von den Pyrimidinen geschieht durch Fällung mit Silbernitrat in saurem Milieu, wobei Pyrimidine in Lösung bleiben.



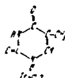
Uracil (2,6-Dioxypyrimidin) wurde zuerst von ASCOLI im Kosselschen Laboratorium aus Hefenucleinsäure gewonnen, in der Thymonucleinsäure ist es nicht vorhanden. Von therapeutischem Interesse sind heute das *Thiouracil* (in dem der Sauerstoff an C 2 durch Schwefel ersetzt ist) und seine Methyl- und n-Propylhomologen.

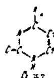




Die *Orotsäure* ist Uracil-4-carbonsäure. Sie wurde 1905 von BISCARO und BELLONI in der Molke entdeckt. Obwohl die Substanz kurze Zeit darauf bereits synthetisiert wurde, ist die endgültige Strukturaufklärung neueren Datums (7). Bei der biologischen Pyrimidinsynthese entsteht Orotsäure als erstes Pyrimidin.

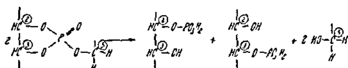
Ein 5-Methyluracil ist das *Thymin* (2,6-Dioxy-5-methylpyrimidin), welches A. KOSSEL und NEUMANN als Spaltstück der Thymonucleinsäure erhalten haben. In der Hefenucleinsäure kommt Thymin nicht vor.





Tatsachlich ist der Gehalt an sekundaren Phosphatgruppen größer und betragt etwa 10% (Abb 90) (37, 38, 39) Deshalb muß man fur die Ribonucleinsaure eine verzweigte Struktur annehmen (G SCHMIDT)

Innerhalb eines *Polynucleotides ist die* Zuordnung der Phosphatgruppe zu einem der beiden damit veresterten Nucleoside willkurlich, und die Art der beim Abbau von Ribonucleinsaure entstehenden Nucleotide hängt *von der angewandten Degradationsmethode* ab (Abb 87) Das gleichzeitige Vorkommen von C 2'- und C 3' Estern unter den Reaktionsprodukten der alkalischen Hydrolyse bedeutet nicht, daß beide Ester in der Nucleinsaure vorgebildet sind, da wahrend der Hydrolyse sowohl von C 2'-P C 5'- als auch von C-3'-P C-5'-Diestern eine cyclische Esterbrucke zwischen C 2 und C 3' entsteht, aus der nach Spaltung der Verbindung zu C 5' der



nachsten Ribose gleiche Teile C 2 - und C-3' Ester hervorgehen (41) Auf Grund der fur die Strukturanalyse wichtigeren Befunde nach enzymatischem Abbau muß man annehmen, daß die Verbindung der Nucleotide untereinander hauptsächlich durch Phosphorsaurediester von C 3' nach C 5' geschieht Dies ist auch in Übereinstimmung mit Ergebnissen von ASTBURY (42), der ebenfalls eine C 2' C 5' oder C 3' C 5' Bindung als die in der Nucleinsaure haufigste angesprochen hatte

Auch die Reihenfolge der Nucleotide in der Ribonucleinsaure konnte durch partiellen Abbau und Analyse der Abbauprodukte teilweise geklart werden Die Erstellung einer vollstandigen Strukturformel setzt allerdings die Anwendung noch feinerer Abbaumethoden voraus WALDO COHN und VOLKIN (43) haben Nucleinsauren enzymatischer und chemischer Hydrolyse unterworfen und die Spaltstucke mit Hilfe von Ionenaustauscherchromatographie isoliert und weitgehend identifiziert (Abb 88) Von TODD (44) wurden wichtige Beitrage zum Wirkungsmechanismus *der Ribonu*clease geleistet MERRIFIELD und WOOLLEY
sche salzsaure Hydrolyse aus Ribonucleins
stellt In ihnen bildeten C-3 (oder -2'-) C 5
der Nucleotide Durch Ribonuclease war ein Teil dieser Dinucleotide spaltbar G SCHMIDT, THANNHAUSER (3) und ihre Mitarbeiter haben Nucleinsäure ebenfalls enzymatisch und chemisch abgebaut und die Spaltprodukte mit chemischen Methoden untersucht Die wichtigsten Ergebnisse all dieser Forscher lassen sich folgender
...reendgruppen der Ribonucleinsaure sind mit
verestert und zwar bilden etwa 20% aller
Ribonuclease setzt etwa 60% der Pyrimidinnucleotide in Mononucleotidform in Freiheit, der Rest bleibt mit „Grenznucleotiden" („Cores") verbunden, die außerdem die gesamten Purinnucleotide enthalten Die Große der Grenzpolynucleotide ist sehr unterschiedlich Neben einfachen Purin Pyrimidin-Dinucleotiden sind Dipurinmonopyrimidinnucleotide häufig, aber auch wesentlich großere Reste scheinen vorzukommen (46) Auch in den Grenz
... 3' Phosphat
an der C 5
2'-) P C 5'

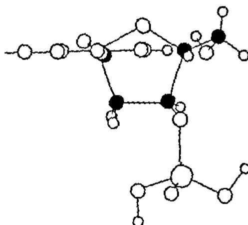


Abb. 84. *Die sterischen Verhältnisse in einem Pyrimidinnucleotid* (Pyrimidindeoxyribosid-phosphat). Die Ringebene des Pyrimidins steht senkrecht auf der Papierebene, die Ringebene der Ribose, deren C-Atome schwarz dargestellt sind, liegt in der Papierebene, der Phosphatrest ist rechts unten zu erkennen. (Nach S. FURBERG aus E. CHARGAFF und J. N. DAVIDSON: The Nucleic Acids. New York 1955.)

Die Nucleoside der Ribose heißen Riboside, die der Deoxyribose Deoxyriboside. Die von den Purinen hergeleiteten Riboside sind an der Endung -osin kenntlich, während die von Pyrimidinen abstammenden die Endung -idin tragen. Die entsprechenden Deoxyriboside werden mit Ausnahme des Thymidins nicht auf diese Weise bezeichnet. Gelegentlich wird allerdings an Stelle von z. B. Guanindeoxyribosid der Ausdruck Deoxyguanosin verwendet.

Freie Nucleoside werden gelegentlich im Harn von Leukämiekranken gefunden; sonst kommen sie, mit Ausnahme des Adenosins, in der Natur nicht vor.

Die ersten Angaben über das Kohlenhydrat pflanzlicher Nucleinsäuren konnte KOSSEL durch den Nachweis furfurolbildender Gruppen machen. HAMMARSTEN stellte aus Guanylsäure bald darauf ein Osazon dar, welches SALKOWSKI als Pentosazon identifizierte. Erst P. A. LEVENE (11) konnte aber die Natur der Pentose klären und sie einwandfrei als D-Ribose ansprechen. Die Synthese gelang dann VAN EKENSTEIN und BLANKSMA. Die Pentose der Thymonucleinsäure ist als 2-Deoxy-D-ribose anzusprechen. Ihre Darstellung gelang erstmals LEVENE (12). Im deutschen Schrifttum findet sich an Stelle des Ausdrucks Deoxyribose meist Desoxyribose, gelegentlich auch Thyminose.

Im allgemeinen sind die Nucleoside farblose Substanzen, die gut kristallisieren. Die meisten sind in heißem Wasser gut, in kaltem Wasser mäßig löslich. Die Löslichkeit der Pyrimidinnucleoside ist besser als die der Purinnucleoside. In organischen Lösungsmitteln sind die Nucleoside unlöslich. Entsprechend ihrem Purin- oder Pyrimidinanteil verhalten sich die Nucleoside wie schwache Basen oder Säuren (S. 515).

Die *Purinriboside* tragen die Glykosidbindung an N 9. Diese Bindung wird durch verdünnte Säure gespalten, wodurch eine Unterscheidung von den Pyrimidinnucleosiden möglich wird, die mit Ausnahme des Orotsäurenucleosides gegen Säure verhältnismäßig stabil sind. Die Riboside *Adenosin* und *Guanosin* (Vernin) werden am leichtesten aus Ribonucleinsäure gewonnen. Adenosin kommt auch im Harn und in

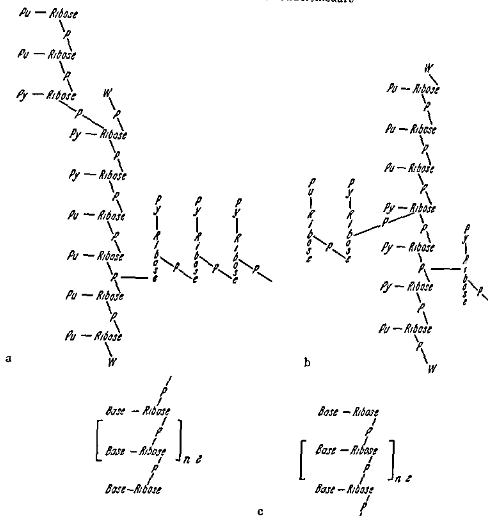


Abb 89 *Mogliche Strukturformeln von Ribonucleinsaure* (a) nach (39), (b) nach COHN DOHERTY und VOLKIN, *(c) nach* BROWN *und* TODD *In den Formeln (a) und (b) bedeutet* W die mogliche Wiederholung der Struktureinheit, außerdem ist die Kettenlange weitgehend *willkurlich in (c) ist durch [ ] die sich wiederholende Einheit gekennzeichnet In allen drei* Abbildungsteilen bedeutet Pu = Purin, Py = Pyrimidin, Base = Purin oder Pyrimidin *Von den Buchstaben des Wortes Ribose steht i fur C 2′ b fur C 3′ und e fur C 5′ Die primare* Dissoziation der Phosphorsaure ist nicht dargestellt

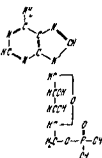
Ribosemolekul wahrscheinlich gemacht (47), wenn auch die Zuverlassigkeit der aus Methylierungsversuchen gezogenen Schlusse nicht erwiesen ist Die Tatsache, daß durch Titration sekundare Phosphorsauredissoziationen an der Ribonucleinsäure *festgestellt werden konnen und daß ein Defizit an primaren Phosphat besteht* (38) spricht dagegen fur das Vorkommen von Triestern als Verzweigungsstelle

Wie bereits die in Abbildung 89 dargestellten Nucleinsaurenmodelle zeigen, sind uber die Struktur dieser Substanzen noch keine endgultigen Vorstellungen moglich Die derzeitigen Ansichten verschiedener Forscher sind durch die Ergebnisse der bevorzugten Arbeitsweise beeinflußt Es muß auch erwahnt werden, daß die Ribonucleinsauren von einigen Autoren als Gemisch von geraden und verzweigten *Ketten und* von anderen als Gemisch von Oligonucleotiden betrachtet werden Die erstere Ansicht

an ihrem Kohlenhydratanteil drei Hydroxylgruppen, nämlich an C 5', C-3 und C 2. Die Deoxyribonucleoside besitzen nur zwei Hydroxylgruppen, je eine an C-3' und C 5'. Dementsprechend kennt man von den Ribonucleotiden drei Isomere, während von den Deoxyribonucleotiden zwei vorstellbar sind.

Die wichtigsten Nucleotide der Nucleinsäuren wurden zwischen 1905 und 1922 von JONES, LEVENE sowie THANNHAUSER isoliert. Den ersten zuverlässigen Nachweis einer Isomerie lieferte G. SCHMIDT (17), der zeigte, daß die Adenylsäuredeaminase wohl die Adenylsäure aus dem Muskel, nicht aber die aus der Hefe angreift. Die beiden Nucleotide sind also nicht identisch, obwohl aus ihnen das gleiche Adenosin isoliert werden kann. Die Unterscheidung der C 2' und C 3' Isomeren (früher auch als a- und b-Isomeren bezeichnet) ist das Verdienst von Arbeiten der neuesten Zeit, vor allem von TODD und W. E. COHN und ihren Mitarbeitern (40). Nucleotide sind verhältnismäßig starke Säuren (saurer als freie Phosphorsäure). Die Reinsubstanzen sind farblos und kristallisieren gut. Ihre Darstellung geschieht heute durch chemische oder enzymatische Hydrolyse von Nucleinsäuren und nachfolgender Trennung in Ionenaustauschersäulen (Abb. 88). Viele sind bereits synthetisch zugänglich (18).

Die *Inosinsäure* wurde von LIEBIG bereits 1847 aus Fleischextrakt gewonnen. Die Bestandteile der Substanz wurden aber erst später identifiziert. LEVENE und JACOBS (19) konnten durch milde Hydrolyse aus der Inosinsäure Ribosephosphorsäure abspalten und damit auch die Reihenfolge von Hypoxanthin, Pentose und Phosphorsäure im Aufbau der Inosinsäure klären.



Adenosinphosphat
(AMP Muskeladenylsäure)

Die *Muskeladenylsäure*, Adenosin-5'-phosphorsäure, wurde 1927 von EMBDEN (20) dargestellt. Die von JONES (21) und unabhängig davon von THANNHAUSER und DORFMÜLLER (22) kristallisierte *Hefeadenylsäure* wird von manchen Autoren noch als Adenosin-3'-phosphorsäure bezeichnet; bei chromatographischer Analyse wird die Substanz aber in zwei Isomeren (Adenylsäure a und b, d. h. Adenosin-2'- und -3'-phosphorsäure) zerlegt. Der Ausdruck Hefeadenylsäure ist demnach nur mehr eine Herkunftsbezeichnung. Aus diesem Grunde ... säure zu ... Nucleo... genaue Bezeichnung der Isomeren zu verwenden.

Die erste *Guanylsäure* wurde 1893 von O. HAMMARSTEN (23) und BANG (24) aus dem Pancreas isoliert. Es ist nicht sicher, ob freie Guanylsäure nicht ein Produkt postmortaler Hydrolyse von Nucleinsäuren darstellt. Die *Xanthylsäure* (25) entsteht in vitro durch Desaminierung von Guanylsäure. Xanthosin-5'-phosphorsäure ist möglicherweise die Ausgangssubstanz der biologischen Guanylsäuresynthese. STANLEY BENEDICT (26) hat angegeben, daß in den Erythrocyten des Ochsen ein Harnsäurenucleotid vorhanden sei.

Eine *Cytidylsäure* wurde erstmals von LEVENE und unabhängig davon von THANNHAUSER und DORFMÜLLER (27) kristallisiert. Auch eine *Uridylsäure* wurde gleichzeitig von THANNHAUSER (28) sowie LEVENE (29) aufgefunden.

Von den Nucleotiden der Deoxyriboside wurden die Phosphorsäureester des Thymin- und des Cytosindeoxyribosids von THANNHAUSER und OTTENSTEIN (30) bereits 1921 als kristallisierte Brucinsalze gewonnen. Die genauere Kenntnis der Deoxyribonucleotide ist aber neueren Datums (31).

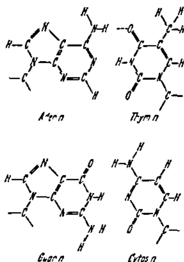


Abb 91 *Wasserstoffbrücken zwischen Adenin und Thymin sowie Guanin und Cytosin*

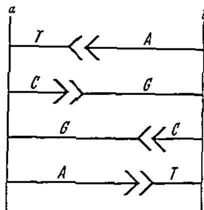
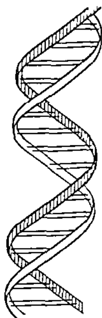


Abb 92 *Schematische Darstellung des komplementären Verhaltens zweier DNS Ketten* Wenn die Kette *a* als Muster gegeben ist und die Kette *b* aus ihren Bruchstücken unter Anlagerung an *a* gebildet wird dann ist für *b* die Reihenfolge ihrer Nucleotide festgelegt

einen Kette gegeben ist so folgt die in der anderen daraus zwangsläufig Falls die Ketten voneinander getrennt werden kann nach dem Muster in der einen Kette die andere aus Bruchstücken zusammengefügt werden (FRIEDRICH FREKSA (51) (Abb 92) Die DNS Struktur von WATSON und CRICK zeigt weiter daß die Doppelkette des Moleküls kein flaches Band ist sondern eine Schraube (Helix) darstellt (Abb 93)

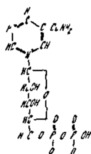
Vorsichtige Säurehydrolyse von Deoxyribonucleinsäure führt zur Abspaltung von ausschließlich Purinbasen und damit einer Substanz die nach CHARGAFF als *Apurinsäure* bezeichnet wird Auf Grund von Analysen dieses Stoffes wird die Ansicht vertreten daß auch in der Deoxyribonucleinsäure kürzere Ketten aus Pyrimidinnucleotiden mit Ketten aus Purinnucleotiden abwechseln Der Apurinsäure ähnlich ist wahrscheinlich die von THANNHAUSER und BLANCO fermentativ gewonnene Thyminsäure die ebenfalls eine Pyrimidinzuckerphosphorsäure darstellt

Die Deoxyribonucleinsäure ist gegen milde Hydrolyse mit Alkali sehr resistent vermutlich weil durch das Fehlen eines Hydroxyls an C 2 die Bildung labiler cyclischer Zwischensubstanzen (S 526) verhindert wird Dadurch ist die Konstitutionsaufklärung sehr erschwert Andererseits gestattet die Alkaliresistenz die Differenzierung von Nucleinsäurepräparaten insofern als Ribonucleinsäure durch Alkali leicht in säurelösliche Mono

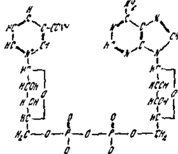


Die Basen liegen etwa auf den Verbindungsstrichen während die Pentose Phosphorsäure Pentose Polyester auf den Bändern liegen

(Coenzym I, Codehydrase I DPN) Durch Veresterung mit einem weiteren Molekül Orthophosphat an C-2 der Ribose des Adenosins entsteht *Triphosphorpyridinnucleotid* (Coenzym II, Codehydrase II, TPN) Allen Pyridinnucleotiden gemeinsam ist die Fähigkeit, eine oxydierte (z B DPN⁺) und eine reduzierte (z B DPNH) Form



Coenzym II



Coenzym I (oxydierte Form)

zu bilden Auf Grund dieser Fähigkeit funktionieren sie als „Elektronenacceptoren" und „Elektronenüberträger" bei den cellulären Oxydationen wobei allerdings meist ein spezifisches Bedürfnis der Fermentsysteme für das eine oder andere Coenzym besteht (S 97) DPN und TPN können im Stoffwechsel durch bestimmte Fermentreaktionen ineinander übergehen *Ihre reduzierten Formen können durch eine Absorptionsbande bei 340 mμ nachgewiesen werden* (Abb 85)

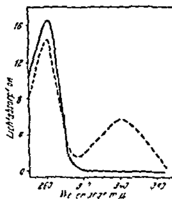
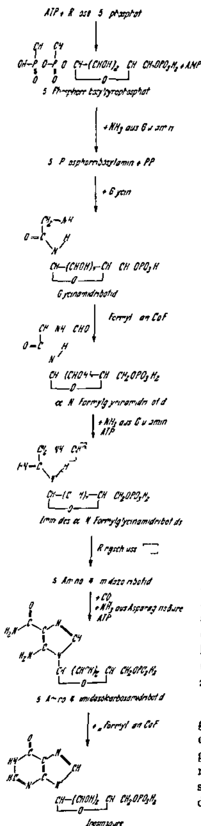


Abb 85 *Absorptionsspektren der oxydierten und reduzierten Formen der Coenzyme I und II* (DPN und TPN)
——— oxydierte Form
– – – reduzierte Form

Ein weiteres Dinucleotid der Adenosin 5 phosphorsäure ist das Alloxazinadenindinucleotid In dieser Substanz ist die Adenylsäure durch Pyrophosphatbindung mit dem Nucleotid Riboflavinphosphorsäure verbunden (*Flavinadenindinucleotid*, FAD) Das Dinucleotid ist ebenfalls ein Coferment für elektronenübertragende Reaktionen (S 137) Seinen Fermenten an die es ziemlich fest gebunden ist verleiht es eine gelbe Farbe (Flavoproteine, gelbe Fermente) Die



amin (54a). Durch eine peptidartige Bindung mit Glycin entsteht dann Glycinamidribotid, das schon länger als Intermediat der Purinsynthese bekannt war (54b). Der nächste Schritt ist eine Formylierung zu Formylglycinamidribotid unter Mitwirkung eines folsäurehaltigen Cofermentes (CoF, Coferment der Formylgruppenübertragung, meist Tetrahydrofolsäure [Citrovorum-Faktor ist Formyltetrahydrofolsäure]). Formylglycinamidribotid kann in größeren Mengen in Ansätzen mit Azaserin nachgewiesen werden (55) und zwar wahrscheinlich deshalb, weil Azaserin die nächste Reaktion, nämlich die Aminierung mittels Glutamin hemmt. Direkt im Zusammenhang mit der Aminierung kommt es zur Schließung des Fünferringes und damit zum 5-Aminoimidazolribotid, das seinerseits unter Mitwirkung von CO_2, Asparaginsäure und ATP zu 5-Amino-4-imidazolcarboxamidribotid weiterverwandelt wird (S. 535). BUCHANAN (56) hat gezeigt, daß ein zellfreier Extrakt aus Taubenleber in der Lage ist, *den Kohlenstoff der Position 2 der Inosinsäure* mit zugesetztem Formiat auszutauschen und daß diese Reaktion durch Citrovorum-Faktor oder Folsäure beschleunigt wird. Demnach handelt es sich beim letzten Schritt der Nucleotidsynthese um eine (reversible) Formylierung des 4-Amino-5-imidazolcarboxamidribotids zu Inosinsäure. Inosinsäure dürfte deshalb das erste Produkt der Purinsynthese, d. e. eigentlich eine Purinnucleotidsynthese ist, sein. (Im Gegensatz zu den Purinen wird bei den Pyrimidinen zuerst die Ringstruktur gebildet (S. 533).)

Auf welche Weise der Körper Adenylsäure bildet, ist noch zu klären; möglicherweise kommt es zur Bildung von Adenylbernsteinsäure analog der Bildung der Argininbernsteinsäure (S. 412). Gewisse Befunde sprechen dafür, daß an der Reaktion mit der Asparaginsäure nicht nur die Inosinsäure, sondern auch ihre Vorläufer beteiligt sein können, d. h. daß die Aminierung vor dem Ringschluß stattfinden kann (192). Noch unsicherer ist die Biosynthese der Guanylsäure, bei der Xanthylsäure ein Intermediat zu sein scheint.

Auch die Biosynthese der *Pyrimidine* ist heute weitgehend *geklärt*. Es ist von Bedeutung, daß der Ring der Pyrimidine, obwohl er dem Sechserring der Purine gleicht, sich aus anderen Komponenten aufbaut. Man nimmt an, daß die Orotsäure, deren Bildung in Leberschnitten REICHARD (57) erstmals nachweisen konnte, das zunächst gebildete Pyrimidin darstellt. In einer

Es kann heute als sichergestellt gelten, daß die Verbindung der Nucleotide in der Nucleinsäure durch Veresterung der Phosphorylgruppe mit einem freien Hydroxyl der nächsten Ribose, also durch Ribose-Phosphat-Ribose Ester (Phosphatdiester), geschieht Zahl und Art dieser Ester kann folgendermaßen bestimmt werden Bei Veresterungen der Phosphorsäure verschwindet immer die schwächste Säuregruppe und deshalb weist ein Mononucleotid wohl noch je eine primäre und sekundäre, aber keine tertiäre Phosphatdissoziation mehr auf (Abb 86) Bei der Bildung eines

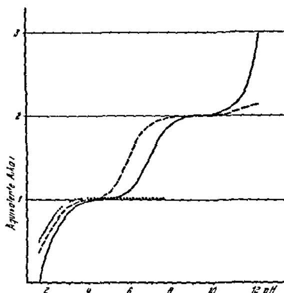


Abb 86 *Titrationskurven von Orthophosphorsäure* (————), *von einem Mononucleotid* (Uridylsäure) (— — — —) *und von einem Phosphorsäurediester* (Diphenylphosphorsäure) (   )

Phosphorsäurediesters fällt auch die sekundäre Dissoziation weg, die entstehende einwertige Säure entspricht bezüglich der Dissoziationskonstante der am stärksten dissoziierten, primären Gruppe der Phosphorsäure Dementsprechend wird in einer Kette von Ribose Phosphat-Verbindungen nur der letzte Phosphatrest eine sekundäre Dissoziation aufweisen (Abb 87) und damit die Zahl der bestimmten sekundären Phosphorylgruppen ein gewisses Maß für die mittlere Kettenlänge sein Nachdem das mittlere Molekulargewicht der Nucleotide etwa 380 beträgt und das Mindestmolekulargewicht der Nucleinsäuren 10000, muß ein Nucleinsäuremolekül wenigstens 26 Nucleotide enthalten, bei deren Anordnung in unverzweigter Kette höchstens $^1/_{26}$ des Gesamtphosphates eine sekundäre Dissoziation aufweisen dürfte

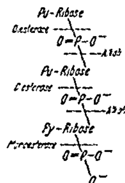


Abb 87 *Hypothetisches Trinucleotid aus zwei Purinnucleotiden* [illegible]

Thymidin wird wahrscheinlich aus Uracildeoxyribosid durch Übertragung eines Formylrestes mit Hilfe von CoF gebildet

Die Herkunft der *Pentosen* war bis vor kurzem unklar DICKENS (62) hatte zwar bereits 1938 bezeigt daß sie aus Phosphorgluconat entstehen konnen aber erst seit 1950 werden durch die Arbeiten von HORECKER sowie LAMPEN ins einzelne gehend Angaben moglich Nach diesen Arbeiten entsteht *Ribose 5 phosphat* als Produkt *des sogenannten Horecker Shunts (Al b 55 S 226)* sowohl aus Glucose als auch aus Triosephosphat Bei den Reaktionen des Horecker Shunts entsteht Sedoheptulose ein Zucker dessen Reaktionen *im Pflanzenreich weit verbreitet sind, Sedoheptulose* ist eine wichtige Intermediärsubstanz der Photosynthese *Deoxyribosephosphat* entsteht nach RACKER (65) aus Glycerinaldehyd-3 phosphat und Acetalaldehyd durch die Wirkung der Deoxyribosephosphataldolase



Ribose 5 phosphat (5 Phosphoribose) reagiert mit ATP unter dem Einfluß eines *Fermentes das KORNBERG und Mitarbeiter (66) aus Taubenleber isolieren konnten* Dabei bildet sich 5 Phosphoribosylpyrophosphat eine zur Bildung von 5 Nucleotiden hervorragend befähigte Substanz (Schemas S 532 und 533)

B Vitamine und Nucleinsynthese

Die Rolle der B Vitamine in der Synthese der Nucleinsauren ist vor allem an Bacterien untersucht und die wichtigsten Befunde uber die Wirkungsweise sind an bestimmten Arten dieser Einzeller gewonnen worden

Bei Lactobacillen besonders dem Lactobacillus leichmannii wurde 1949 beobachtet daß Deoxyriboside besonders Thymidin das *Vitamin* B_{12} in seiner wachstumsfordernden Rolle ersetzen konnen (67) daß Thymin dagegen diese Wirkung nicht aufweist (68) Auch der Einbau von Phosphat in die Deoxyribonucleinsaure der Microorganismen wird durch das Vitamin vermehrt Nach diesen Versuchen ist das *Vitamin* B_{12} *an der Synthese der Deoxyribotide beteiligt und zwar wahrscheinlich an* der Bildung der Glykosidbindung

Auch die fur das Wachstum von Leuconostoc citrovorum benotigte Substanz der *Citrovorumfaktor* kann den Vitaminen der B Gruppe zugerechnet werden Der Faktor ist ein Derivat der *Folsaure* aus der er in vielen tierischen Geweben gebildet werden kann so daß die Folsäure (Pteroylglutaminsaure) den Citrovorumfaktor (N 5 Formyl 5 6 7 8 tetrahydropteroylglutaminsäure) dort ersetzt Die Fahigkeit

... *bernehmen* bzw

ben und die

reits erwähnt

(S 532) Diese Reaktion stellt eine Art Formylgruppenubertragung dar deshalb wird der Citrovorumfaktor analog dem Coenzym A (S 160) auch Coenzym F genannt Es ist nicht unwahrscheinlich daß auch die anderen Formylgruppenubertragungen sowohl bei der Purin und Thyminsynthese als auch anderswo im Organismus vom *Coenzym F abhängig sind*

Nachdem sowohl Vitamin B_{12} als auch Folsäure respektive Citrovorumfaktor *Cofaktoren der Nucleinsynthese* sind und die Neubildung von Kernsubstanzen fur das Wachstum unerläßlich ist wirken Antagonisten der Cofaktoren (oder ihrer Synthese) wachstumshemmend So ist die Bacteriostase durch Sulfonamide die Folge der Storung des Einbaues von Paraaminobenzoesäure in die Folsäure *Je nach der*

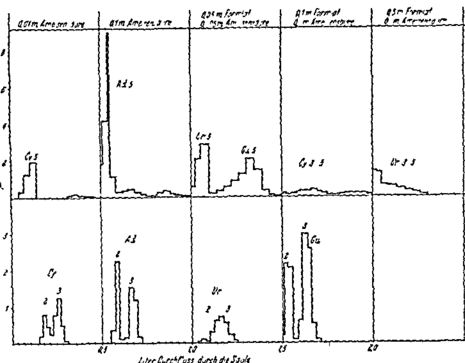


Abb. 88. *Die Produkte der Spaltung von Ribonucleinsäure* durch Inkubation mit Schlangendiesterase (a) und Alkali (b). (Die Ergebnisse hat Herr Dr. W. E. Cohn freundlicherweise zur Verfügung gestellt.)

(a) Obere Reihe. Ansatz von 140 µmol handelsüblicher RNS mit Schlangendiesterase. Nach

angegeben

(b) Untere Reihe. Ansatz von 70 µmol RNS aus Kalbsleber mit Alkali. Nach Inkubation erfolgte der im wesentlichen gleiche Auftrennungsgang. Die Angabe der Elutionsmittel unter (a) gilt auch für (b).

Diester zwischen C 5' und P, aber nur dann, wenn das an C-3' veresterte Nucleotid kein Puringruppe enthält. Schlangendiesterase spaltet Ribonucleinsäure zum großen Teil in C 5' Mononucleotide, daneben entsteht eine kleine Menge von Pyrimidinnucleosiddiphosphat, verestert an C 3' (oder C 2') und an C 5', sowie eine äquimolekulare Menge von Purinnucleosiden. Schlangendiesterase läßt also bei der Phosphorsäurediesterspaltung die C 3'-P-Bindung intakt. Alle diese Befunde sind in den schematischen Ribonucleinsäuren der Abbildung 89 berücksichtigt.

Verzweigungen sind prinzipiell sowohl durch dreifache Veresterung der Ribose als auch durch Phosphorsäuretriester vorstellbar. Überlegungen über die Mechanismen der chemischen und enzymatischen Hydrolyse sprechen dafür, daß die Verzweigung an der Ribose stattfindet. Auch Methylierungsversuche haben die Verzweigung am

Thymidin wird wahrscheinlich aus Uracildeoxyribosid durch Übertragung eines Formylrestes mit Hilfe von CoF gebildet

Die Herkunft der *Pentosen* war bis vor kurzem unklar DICKENS (62) hatte zwar bereits 1938 bezeigt, daß sie aus Phosphorgluconat entstehen konnen, aber erst seit 1950 werden durch die Arbeiten von HORECKER, sowie LAMPEN, ins einzelne gehende Angaben moglich Nach diesen Arbeiten entsteht *Ribose 5 phosphat* als Produkt des sogenannten Horecker Shunts (Abb 55, S 226) sowohl aus Glucose als auch aus Triosephosphat Bei den Reaktionen des Horecker Shunts entsteht Sedoheptulose ein Zucker, dessen Reaktionen im Pflanzenreich weit verbreitet sind, Sedoheptulose ist eine wichtige Intermediärsubstanz der Photosynthese *Deoxyribosephosphat* entsteht nach RACKER (65) aus Glycerinaldehyd 3 phosphat und Acetalaldehyd durch die Wirkung der Deoxyribosephosphataldolase



Glycerinaldehyd 3 phosphat + Acetaldehyd ⇌ Deoxyribose 5 phosphat

Ribose 5 phosphat (5 Phosphorribose) reagiert mit ATP unter dem Einfluß eines Fermentes das KORNBERG und Mitarbeiter (66) aus Taubenleber isolieren konnten Dabei bildet sich 5 Phosphorribosylpyrophosphat, eine zur Bildung von 5' Nucleotiden hervorragend befahigte Substanz (Schemas S 532 und 533)

B Vitamine und Nucleinsynthese

Die Rolle der B Vitamine in der Synthese der Nucleinsauren ist vor allem an Bacterien untersucht und die wichtigsten Befunde uber die Wirkungsweise sind an bestimmten Arten dieser Einzeller gewonnen worden

Bei Lactobacillen, besonders dem Lactobacillus leichmannii, wurde 1949 beobachtet, daß Deoxyriboside, besonders Thymidin, das *Vitamin* B_{12} in seiner wachstumsfordernden Rolle ersetzen konnen (67), daß Thymin dagegen diese Wirkung nicht aufweist (68) Auch der Einbau von Phosphat in die Deoxyribonucleinsaure der Microorganismen wird durch das Vitamin vermehrt Nach diesen Versuchen ist das Vitamin B_{12} an der Synthese der Deoxyribotide beteiligt und zwar wahrscheinlich an der Bildung der Glykosidbindung

Auch die fur das Wachstum von Leuconostoc citrovorum benotigte Substanz der *Citrovorumfaktor*, kann den Vitaminen der B Gruppe zugerechnet werden Der Faktor ist ein Derivat der *Folsaure*, aus der er in vielen tierischen Geweben gebildet werden kann, so daß die Folsaure (Pteroylglutaminsäure) den Citrovorumfaktor (N 5 Formyl 5,6 7,8 tetrahydropteroylglutaminsaure) dort ersetzt Die Fähigkeit des Citrovorumfaktors, aus der Inosinsaure einen Formylrest zu ubernehmen, bzw einen Formylrest an das 4 Amino 5 imidazolcarboxamidribotid abzugeben und die Bedeutung dieser Reaktion fur die Synthese des Purinrings wurden bereits erwähnt (S 532) Diese Reaktion stellt eine Art Formylgruppenubertragung dar, deshalb wird der Citrovorumfaktor analog dem Coenzym A (S 160) auch Coenzym F genannt Es ist nicht unwahrscheinlich daß auch die anderen Formylgruppenubertragungen sowohl bei der Purin und Thyminsynthese, als auch anderswo im Organismus, vom Coenzym F abhangig sind

Nachdem sowohl Vitamin B_{12} als auch Folsäure, respektive Citrovorumfaktor, Cofaktoren der Nucleinsynthese sind und die Neubildung von Kernsubstanzen fur das Wachstum unerlaßlich ist, wirken Antagonisten der Cofaktoren (oder ihrer Synthese) wachstumshemmend So ist die Bacteriostase durch Sulfonamide die Folge der Störung des Einbaues von Paraaminobenzoesaure in die Folsäure Je nach der

ist erörternswert, da fast alle bis heute zur Verfügung stehenden Nucleinsäurepräparate inhomogen sind, die zweite widerspricht den Befunden der Molekulargewichtsbestimmung. Ribonucleinsäurepräparate, die den Anforderungen der Röntgenfeinstrukturbestimmung genügen, konnten bis heute noch nicht hergestellt werden.

Struktur der Deoxyribonucleinsäure

Das Molekül der Deoxyribonucleinsäure bildet eine *sehr lange unverzweigte Kette*, in der die Verbindung zwischen den Nucleotiden durch C 3′–C 5′-Phosphorsäurediester geschieht. Lösungen der Natriumsalze sind stark viskos und zeigen Strömungsdoppelbrechung. Die Titration ergibt die völlige Abwesenheit von Gruppen, welche im Bereich von 6–8,5 titrieren. Dies bedeutet, daß alle sekundären Dissoziationen der Phosphorsäure für die Bildung von Estern verbraucht sind, also keine Endgruppen darstellen (Abb. 90). In der nativen Deoxyribonucleinsäure sind vermutlich

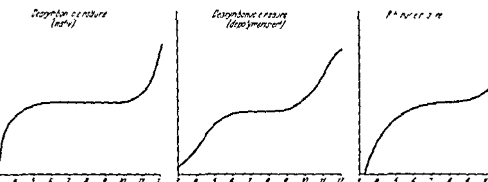
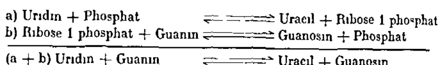


Abb. 90. *Titrationskurven von nativer Deoxyribonucleinsäure, depolymerisierter DNS (s. Text) und Ribonucleinsäure*

parallel gelegene Ketten durch Wasserstoffbrücken zwischen den Aminogruppen und den –NH–CO-Gruppierungen nebeneinander liegender Nucleotide miteinander verbunden (Abb. 91). Einstellung des pH auf Werte unter 2,5 oder über 12,0 führt zu einer Sprengung dieser Brücken mit Abfall der Viskosität und Verlust der Strömungsdoppelbrechung. Das Neuauftreten von Aminogruppen und Hydroxylgruppen äußert sich durch Abflachung der Titrationskurven im Bereich der Aminogruppen (pH 2,5–6,5) und der enolischen Hydroxylgruppen (pH 8–12) (Abb. 90). Dies wird als eine Art Depolymerisation gedeutet. Nach längerem Stehen so depolymerisierter Präparate tritt langsam eine Repolymerisation ein, die aber nicht zur Ausgangssubstanz zurückführt (48). WATSON und CRICK haben für die Deoxyribonucleinsäure eine Struktur vorgeschlagen, in der sich zwei Polynucleotidketten durch die erwähnten Wasserstoffbrücken aneinandergebunden, gegenüberstehen (49). Aus sterischen Gründen kommen nur Verbindungen zwischen Adenin und Thymin bzw. Guanin und Cytosin in Frage (Abb. 91). Tatsächlich hat CHARGAFF beobachtet, daß in einer Reihe von DNS-Präparaten Adenin und Thymin bzw. Guanin und Cytosin in äquimolekularen Mengen vorkommen (50). Es ergibt sich daraus, daß jeweils eine Kette komplementär zu der anderen ist, wenn also die Reihenfolge der Basen in der

dadurch erklärt werden Es ist aber nicht sicher, ob für die Neubildung von Nucleosiden diesem Weg eine quantitative Bedeutung zukommt (75) Wahrscheinlicher ist es daß durch Reaktion einer freien Base mit 5 Phosphoribosylpyrophosphat zuerst ein Ribotid entsteht, das dann durch Phosphatasen zum Nucleosid gespalten werden kann Auch wenn die Nucleosidphosphorylasen für die Neusynthese der Riboside *nicht in Frage kommen, können sie doch die* Verwandlung der Nucleoside ineinander erklären etwa im folgenden Sinne



a) Uridin + Phosphat ⇌ Uracil + Ribose 1 phosphat
b) Ribose 1 phosphat + Guanin ⇌ Guanosin + Phosphat

(a + b) Uridin + Guanin ⇌ Uracil + Guanosin

Analoge phosphorolytische Reaktionen dürften für die Deoxyriboside in Frage kommen und sind teilweise bereits nachgewiesen (76) Adenin hemmt die Nucleosidphosphorylase (75), Nucleosidhydrolasen d h Fermente, welche die Glykosidbindung in den Nucleosiden hydrolytisch spalten, scheinen im Tierreich nicht vorzukommen In Bacterien kommen jedoch Nucleosid N Transglykosidasen vor, welche Deoxyribose von einer Base auf eine andere übertragen können (77)

In den Geweben kommen nicht nur freie *Mononucleotide* vor, deren Synthese bereits besprochen wurde (S 532 und 534) sondern auch *die entsprechenden Di und Trinucleotide* (195) von denen mehrere wichtige Cofermentfunktionen ausüben die aber vielleicht auch eine Rolle als Ausgangssubstanzen der Nucleinsäurensynthese spielen Die Bildung der Diphosphate kann durch Reaktionen erfolgen die der Myokinasereaktion (ATP + AMP ⇌ 2 ADP) entsprechen (196, 197) so z B



UMP + ATP ⇌ UDP + ADP

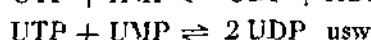


GMP + ATP ⇌ GDP + ADP

Vorausgesetzt daß die Triphosphate bereits vorliegen gibt es auch *die umgekehrte* Reaktion also



UTP + AMP ⇌ UDP + ADP sowie



UTP + UMP ⇌ 2 UDP usw

In den meisten Fällen ist ATP die Voraussetzung der Di (Pyro)phosphatbildung Auch die Bildung der Triphosphate ist meist ATP abhängig (198)



UDP + ATP ⇌ UTP + ADP,

doch können auch andere energiereiche Phosphate als Phosphatdonatoren wirken so zum Beispiel *Phosphorpyruvat* für Guanosin und *Cytidindiphosphat (199)*

Aus Deoxyribomononucleotiden dürften die Di und Triphosphate auf ähnliche Weise entstehen, POTTER und seine Mitarbeiter (195) haben in Gewebsextrakten die Synthese der entsprechenden *Pyrimidinnucleotide bereits nachgewiesen*

Die *Synthese der Kernsubstanzen* ist durch die Zufuhr isotopenmarkierter Ausgangs und Zwischensubstanzen von G B BROWN und BENDICH untersucht worden (Abb 93) Wird markiertes *Adenin Ratten (78) oder Mäusen injiziert,* so kommt es zu einem beträchtlichen Einbau dieses Purins in die Nucleinsäuren der Gewebe, und zwar auch in deren Guanylsäure Zugeführtes Guanin wird von der Ratte gar nicht, von der Maus zu einem kleinen Teil eingebaut (79) Dieser Unterschied im Verhalten von Adenin und Guanin kann vielleicht dadurch erklärt werden daß die Gewebe der

nucleotide gespalten wird, während Deoxyribonucleinsäure nicht angegriffen wird und säurefällbar bleibt. Darauf beruht die wichtige Bestimmungsmethode nach SCHMIDT und THANNHAUSER (51a).

Physiologie der Nucleinsäuren

Biosynthese der Purine, Pyrimidine und Pentosen

Aus den alten Versuchen über die *Biosynthese der Purine* sind zwei auch heute noch der Erwähnung wert. MINKOWSKI stellte fest, daß Hepatektomie bei der Gans zur Anhäufung von Ammoniak führt, die Leber also an der Synthese des Ausscheidungsproduktes Harnsäure aus Ammoniakstickstoff beteiligt ist. Gegen diesen Versuch konnte eingewandt werden, daß die Verhältnisse bei Vögeln und Reptilien, die uricotel sind, d. h. ihre Stickstoffschlacken als Harnsäure ausscheiden, bei anderen Gattungen nicht zutreffen müssen. MIESCHER (52) hat aber bereits kurze Zeit später den Nachweis führen können, daß auch nicht uricotele Tiere, nämlich der ammonotele Rheinlachs, Purine aus einfacheren Substanzen aufbauen können. Nachdem Spermaköpfe fast ausschließlich aus Nucleoproteinen bestehen, der Rheinlachs aber während seiner Stromaufwanderung zur Laichzeit keine Nahrung aufnimmt, muß der Purinstickstoff im Sperma aus dem Stickstoff der Körpersubstanz, vornehmlich dem Eiweiß der Rumpfmuskulatur, die zur Laichzeit eingeschmolzen wird, stammen. Viele Forscher haben seither festgestellt, daß die Aufzucht höherer Tiere mit völlig purinfreier Kost gelingt und daß beim Menschen bei fortgesetzter purinfreier Kost die Harnsäureausscheidung nicht zum Erliegen kommt, also eine endogene Purinsynthese dauernd abläuft. Durch Isotopenversuche ist die Purinsynthese im Säugetier endgültig bewiesen worden.

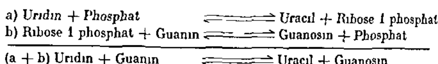
Man hat zunächst daran gedacht, daß Harnstoff ein Zwischenprodukt darstellt. Zwei Moleküle Harnstoff könnten durch Verbindung mit einer Substanz aus drei C-Atomen (C_3-Fragment) das Harnsäuremolekül bilden. Fütterung von Harnstoff führte bei Gänsen zu einer Mehrausscheidung von Harnsäure. Wenn der Harnstoff injiziert wird, trat die Mehrausscheidung jedoch nicht ein, so daß anzunehmen ist, daß in den Fütterungsversuchen ein Abbau des Harnstoffes durch Darmbacterien stattgefunden hatte. KREBS stellte später fest, daß Leberschnitte zwar Ammoniak, nicht aber Harnstoff zur Purin (Hypoxanthin-)synthese verwenden können. Eine Zeitlang wurde angenommen, daß Histidin und Arginin eine Rolle bei der Synthese des Purinringes spielen könnten. GYÖRGY und THANNHAUSER (53) zeigten aber, daß diese Aminosäuren die Harnsäureausscheidung ausreichend ernährter Säuglinge nicht zu beeinflussen vermögen. Durch Versuche mit Isotopen sind die Vorläufer der Purinsynthese inzwischen völlig geklärt, vor allem durch die Arbeiten von J. M. BUCHANAN und seinen Mitarbeitern sowie G. R. GREENBERG. Diese Versuche haben außerdem gezeigt, daß die Purinsynthese bei Säugetieren, Vögeln und Einzellern bis zur Schließung des Purinrings im Hypoxanthinribotid auf dem gleichen Weg ablaufen kann (Abb. 94).



Abb. 94. *Herkunft der Atome des Purinringes*

Die erste Reaktion der Biosynthese der *Purine* ist wahrscheinlich die Bildung von 5-Phosphoribosylamin aus Phosphoribosylpyrophosphat und Glut-

dadurch erklart werden Es ist aber nicht sicher, ob *fur die Neubildung* von Nucleosiden diesem Weg eine quantitative Bedeutung zukommt (75) Wahrscheinlicher ist es daß durch Reaktion einer freien Base mit 5 Phosphoribosylpyrophosphat zuerst ein Ribotid entsteht, das dann durch Phosphatasen zum Nucleosid gespalten werden kann *Auch wenn die Nucleosidphosphorylasen fur die* Neusynthese der Riboside nicht in Frage kommen, konnen sie doch die Verwandlung der Nucleoside ineinander erklaren etwa im folgenden Sinne

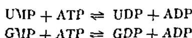


a) *Uridin + Phosphat* ⇌ Uracil + Ribose 1 phosphat
b) Ribose 1 phosphat + Guanin ⇌ Guanosin + Phosphat

(a + b) Uridin + Guanin ⇌ Uracil + Guanosin

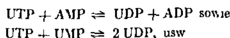
Analoge phosphorolytische Reaktionen durften fur die Deoxyriboside in Frage kommen und sind teilweise bereits nachgewiesen (76) Adenin hemmt die Nucleosidphosphorylase (75), Nucleosidhydrolasen d h Fermente welche die Glykosidbindung *in den Nucleosiden hydrolytisch spalten scheinen im Tierreich nicht vorzukommen* In Bacterien kommen jedoch Nucleosid N Transglykosidasen vor, welche Deoxyribose von einer Base auf eine andere ubertragen konnen (77)

In den Geweben kommen nicht nur freie *Mononucleotide* vor, deren Synthese bereits besprochen wurde (S 532 und 534) sondern auch *die entsprechenden Di und Trinucleotide* (195) von denen mehrere wichtige Cofermentfunktionen ausuben die aber vielleicht auch eine Rolle als Ausgangssubstanzen der Nucleinsaurensynthese *spielen Die Bildung der Diphosphate kann durch Reaktionen erfolgen die der* Myokinasereaktion (ATP + AMP ⇌ 2 ADP) entsprechen (196 197) so z B



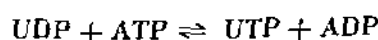
$$\text{UMP} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{UDP} + \text{ADP}$$
$$\text{GMP} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{GDP} + \text{ADP}$$

Vorausgesetzt, daß die Triphosphate bereits vorliegen gibt es auch die umgekehrte Reaktion also



$$\text{UTP} + \text{AMP} \rightleftharpoons \text{UDP} + \text{ADP} \text{ sowie}$$
$$\text{UTP} + \text{UMP} \rightleftharpoons 2\,\text{UDP}, \text{ usw}$$

In den meisten Fällen ist ATP die Voraussetzung der Di (Pyro)phosphatbildung Auch die Bildung der Triphosphate ist meist ATP abhangig (198)



$$\text{UDP} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{UTP} + \text{ADP}$$

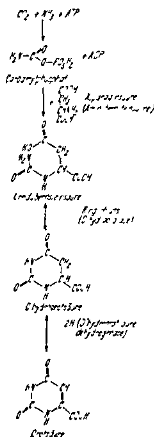
doch konnen auch andere energiereiche Phosphate als Phosphatdonatoren wirken so zum Beispiel Phosphorpyruvat fur Guanosin und Cytidindiphosphat (199)

Aus Deoxyribomononucleotiden durften die Di und Triphosphate auf ähnliche Weise entstehen, Potter und seine Mitarbeiter (195) haben in Gewebsextrakten die *Synthese der entsprechenden* Pyrimidinnucleotide bereits nachgewiesen

Die *Synthese der Kernsubstanzen* ist durch die Zufuhr isotopenmarkierter Ausgangs und Zwischensubstanzen von G B Brown und Bendich untersucht worden (Abb 95) Wird markiertes Adenin Ratten (78) oder Mausen injiziert, so kommt es zu einem

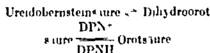
...insauren der *Gewebe, und zwar* auch
...d von der Ratte gar nicht von der
...eser Unterschied im Verhalten von

Adenin und Guanin kann vielleicht dadurch erklärt werden, daß die G webe der



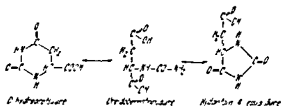
Reihe von Microorganismen, deren Wachstum vom Zusatz von P[illegible] Pyrimidine ei[illegible] Orotsäure in [illegible] Nucleinsäure isotopen Stickstoff (59) und auch in vitro-Versuche mit ^{14}C-markierter Orotsäure zeigen deren Umwandlung in Pyrimidine (60).

Bei einigen Microorganismen kann die Orotsäure durch Ureidobernsteinsäure ersetzt werden, diese Substanz wird als Vorläufer der Orotsäure angesehen, seitdem LIEBERMAN und KORNBERG (61) in zellfreien Bacterienextrakten folgende Reaktion nachgewiesen haben



Ureidobernsteinsäure ⇌ Dihydroorotsäure $\xrightleftharpoons[DPNH]{DPN^+}$ Orotsäure

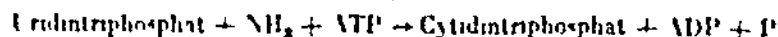
Die Herkunft der Ureidobernsteinsäure ist durch die Versuche von LIPMANN und JONES aufgeklärt, die zeigten, daß die Substanz aus Carbamylphosphat und Bernsteinsäure in einer Reaktion entsteht, die der Bildung des Arginins entspricht (S. 411). Durch Ringschluß entsteht aus der Ureidobernsteinsäure nicht nur die Dihydroorotsäure, sondern unter Verwendung der anderen Carboxylgruppe der Bernsteinsäure auch die Hydantoin-4-essigsäure. Eine biologische Bedeutung dieser Substanz ist noch nicht erkennbar, möglicherweise handelt es sich um einen Nebenweg.



Aus Orotsäure und 5-Phosphorribosylpyrophosphat entsteht durch die reversible Wirkung der Orotidylpyrophosphorylase Orotidin-5'-phosphat. Andere Pyrimidinnucleotide können an dieser Reaktion nicht teilnehmen. Durch eine spezifische Decarboxylase wird Orotidin-5'-phosphat zu Uridinmonophosphat decarboxyliert (190).

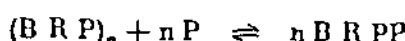
Orotsäure + 5-Phosphorribosylpyrophosphat ⇌ Orotidin-5'-phosphat + Pyrophosphat
Orotidin-5'-phosphat → Uridinmonophosphat + CO_2

Die Umwandlung von Uridin in Cytidinnucleotide erfolgt nicht auf der Stufe des Monophosphates, sondern der des Triphosphates (191):



Uridintriphosphat + NH_3 + ATP → Cytidintriphosphat + ADP + P

Die Versuche von POTTER und seinen Mitarbeitern (36) machen es wahrscheinlich, daß die neuerdings *fur fast alle Basen nachgewiesenen* Triphosphate eine wichtige *Rolle bei diesen Einbauvorgängen spielen* Ein Ferment, das aus Nucleosidpyrophosphaten hochmolekulare *Polynucleotide* (Molekulargewichte von 500000 bis 800000) bildet, *haben* GRUNBERG MANAGO *ORTIZ und* OCHOA *(191)* aufgefunden Ihre Polynucleotidphosphorylase bildet aus *Polynucleotiden reversibel* die Nucleosiddiphosphate



$$(B\ R\ P)_n + n\ P \rightleftharpoons n\ B\ R\ PP$$

Das Aquilibrium liegt mehr auf der Seite der Polynucleotidsynthese und sowohl aus reinem ADP, IDP, UDP, CDP und GDP als auch aus einem Gemisch von ADP GDP UDP und CDP konnten Polynucleotide gebildet werden Die Verbindung der *einzelnen Nucleotide* in diesen Polynucleotiden ist der 3 5 Phosphorsäurediester also die in den naturlichen Ribonucleinsäuren *vorkommende*

Aus den bis jetzt bekannten Ergebnissen geht hervor daß die Erneuerung der Nucleinsäuremolekule ein dauernd vor sich gehender Prozeß ist Dabei werden die einzelnen Bestandteile der Nucleinsauren verschieden rasch umgesetzt (86) *In der Leber geht der Einbau* markierten Glycins oder Formiats in die RNS etwa zwei bis funfmal schneller vonstatten als in die DNS, während markiertes Adenin oder ^{32}P *funfzigmal* rascher in RNS als in DNS eingebaut werden Ein Vergleich der Einbauraten von Purin und Pyrimidinnucleosiden in die Nucleinsauren ergibt fur den Einbau von Purinverbindungen ein Verhältnis von RNS DNS wie 8 1, fur die Pyrimidinverbindungen wie 2 1 Die Orotsaure allerdings wird von RNS ebenso rasch wie Adenin aufgenommen und der *Quotient* der Einbaugeschwindigkeit in RNS und DNS ist *60 1 Die Ursache* fur die biochemische Stabilität der DNS ist darin zu sehen *daß DNS nur bei Mitosen neu gebildet und in Geweben ohne Mitose nicht umgesetzt* wird So wird therapeutisch

von DNS, gemessen an der Aufnahme von Adenin oder Formiat statt, [illegible] aufgenommenen Komponenten bleiben dann lange Zeit in der DNS Fraktion des Organs erhalten Aus RNS, scheint DNS soweit dies bis jetzt beurteilt werden kann nicht hervorzugehen

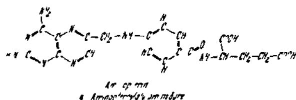
Abbau der Nucleinsauren

Schon fruhere Untersucher bemerkten daß bei der Autolyse von Organen deren Gehalt an Nucleinsauren abnahm Erst die Entwicklung genauerer Vorstellungen in der enzymatischen Chemie fuhrte dazu, *Fermente* als Ursache dieses Abbaues anzusehen Unter dem Sammelnamen *Nucleasen* (88) vereinigte man alle Enzyme, die an der Spaltung der Nucleinsauren teilnehmen LEVENE und MEDIGRECEANU (89) stellten dann 1911 eine Untereinteilung der Nucleasen auf die in ihren Grundzugen heute noch [illegible] *Schema bezeichnet man als Nucleinasen* Fermente welche aus den [illegible] Nu[illegible] ing [illegible] be

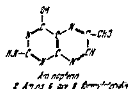
der Basen aus den Nucleosiden fuhren Die [illegible] beteiligten Enzyme kann nicht mehr restlos in dieses Schema eingepaßt werden durch

Art des Microorganismus kann diese Sulfonamidhemmung durch die Zufuhr von Purinen und (oder) Thymidin aufgehoben werden. In sulfonamidgehemmten Kulturen wurde auch einer der biologischen Vorläufer der Purine, das 5-Amino-4-imidazolcarboxamid, erstmals von STETTEN und FOX (69) aufgefunden.

Auch bei den Tieren kommt den beiden Vitaminen eine große Bedeutung bei der Nucleinsynthese zu. Wird Aminopterin (4-Aminopteroylglutaminsäure), ein strukturähnlicher Folsäureantagonist, in befruchtete Hühnereier injiziert, so kommt es zu einer Hemmung der Embryonalentwicklung, die zwar nicht durch Folsäure oder



Aminopterin
4-Aminopteroylglutaminsäure



Aminopterin
2-Amino-6-oxy-8-formylpteridin

Vitamin B_{12}, dagegen durch die Injektion von Thymidin und Hypoxanthindeoxyribosid sowie durch die Zufuhr von Citrovorum-Faktor weitgehend aufgehoben werden kann (70). 2-Amino-6-oxy-8-formylpteridin hemmt die Xanthinoxydase. Auch diese Substanz wird als Aminopterin bezeichnet. Auf Grund weiterer Tierversuche darf man annehmen, daß Folsäuremangel (71) oder die Zufuhr von Folsäureantagonisten (72) die Neusynthese von Purinen und Thymin verringert, daß dagegen die Synthese von Nucleinsäuren aus vorgebildeten Purinen nicht beeinträchtigt wird (73). Mangel an Vitamin B_{12} führt zu langsamerem Einbau von Glycin in die Ribonucleinsäuren der Rattenleber.

Die Bedeutung des Vitamins B_{12}, der Folsäure und des Folsäureantagonisten Aminopterin in der Therapie von Krankheiten des am raschesten wachsenden Gewebes, nämlich des Knochenmarkes, ist allgemein bekannt. Dabei entspricht die Wirkung beider Substanzen durchaus den Ergebnissen der microbiologischen Forschung: Vitamin B_{12} ist wachstumsfördernd, der Folsäureantagonist wachstumsmindernd. Dies beweist aber noch nicht, daß die Wirkung über den Nucleinstoffwechsel erfolgt, und man wird gut daran tun, die Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie zunächst nur als wichtige Parallele, nicht aber als beweiskräftiges Argument zu registrieren.

Bildung der Nucleoside, Nucleotide und Nucleinsäuren

Die biologische Purinsynthese führt, wie besprochen, nicht zu einem freien Purin, sondern zu einem Nucleotid, Inosinsäure, aus dem die anderen Nucleotide gebildet werden. Auch bei der Pyrimidinsynthese werden die später in der Nucleinsäure aufzufindenden Basen nicht in freiem Zustand gebildet, sondern ihre Nucleotide entstehen aus Orotidin-5'-phosphat. Von den freien Purinen und Pyrimidinen sowie von freien Nucleosiden werden einige zwar auch verwertet, andere können dagegen nicht mehr in Nucleotide oder Nucleinsäuren eingebaut werden.

Die Bearbeitung der Nucleosidsynthese geht zurück auf die Beobachtung von KALCKAR (74), daß bei der Spaltung von Ribonucleosiden anorganisches Phosphat verbraucht und Ribose-1-phosphat gebildet wird. Das Gleichgewicht solcher phosphorolytischer Reaktionen (z. B. auch die Reaktion Glykogen ⇌ Glucose-1-phosphat) liegt gewöhnlich auf der Seite der Synthese und die Ribosidbildung könnte

Die Versuche von POTTER und seinen Mitarbeitern (36) machen es wahrscheinlich, daß die neuerdings für fast alle Basen nachgewiesenen Triphosphate eine wichtige Rolle bei diesen Einbauvorgängen spielen. Ein Ferment, das aus Nucleosidpyrophosphaten hochmolekulare Polynucleotide (Molekulargewichte von 500000 bis 800000) bildet, haben GRUNBERG-MANAGO, ORTIZ und OCHOA (194) aufgefunden. Ihre Polynucleotidphosphorylase bildet aus Polynucleotiden reversibel die Nucleosiddiphosphate



$$(\mathrm{B\,R\,P})_n + n\,\mathrm{P} \rightleftharpoons n\,\mathrm{B\,R\,PP}$$

Das Äquilibrium liegt mehr auf der Seite der Polynucleotidsynthese und sowohl aus reinem ADP, IDP, UDP, CDP und GDP als auch aus einem Gemisch von ADP, GDP, UDP und CDP konnten Polynucleotide gebildet werden. Die Verbindung der einzelnen Nucleotide in diesen *Polynucleotiden ist der 3′-5′-Phosphorsäurediester* also die in den natürlichen Ribonucleinsäuren vorkommende.

Aus den bis jetzt bekannten Ergebnissen geht hervor, daß die Erneuerung der Nucleinsäuremoleküle ein dauernd vor sich gehender Prozeß ist. Dabei werden die einzelnen *Bestandteile der Nucleinsäuren verschieden rasch umgesetzt* (86). *In der Leber* geht der Einbau markierten Glycins oder Formiats in die RNS etwa zwei- bis fünfmal schneller vonstatten als in die DNS, während markiertes Adenin oder ^{32}P fünfzigmal rascher in RNS als in DNS eingebaut werden. Ein Vergleich der Einbauraten von Purin und Pyrimidinnucleosiden in die Nucleinsäuren ergibt für den Einbau von Purinverbindungen ein Verhältnis von RNS : DNS wie 8 : 1, für die Pyrimidinverbindungen wie 2 : 1. Die Orotsäure allerdings wird von RNS ebenso rasch wie Adenin aufgenommen und der Quotient der Einbaugeschwindigkeit in RNS und DNS ist 60 : 1. Die Ursache für die biochemische Stabilität der DNS ist darin zu sehen, daß DNS nur bei Mitosen *neu gebildet und in Geweben ohne Mitose nicht umgesetzt wird*. So wird therapeutisch verabreichter ^{32}P nur in DNS aus Lymphknoten, Milz, Leber und Niere gefunden.

von DNS, gemessen an der Aufnahme von Adenin oder Formiat statt, *die einmal* aufgenommenen Komponenten bleiben dann lange Zeit in der DNS-Fraktion des Organs erhalten. Aus RNS, scheint DNS, soweit dies bis jetzt beurteilt werden kann, nicht hervorzugehen.

Abbau der Nucleinsäuren

Schon frühere Untersucher bemerkten, daß bei der Autolyse von Organen deren Gehalt an Nucleinsäuren abnahm. Erst die Entwicklung genauerer Vorstellungen in der enzymatischen *Chemie führte dazu, Fermente als Ursache* dieses Abbaues anzusehen. Unter dem Sammelnamen *Nucleasen* (88) vereinigte man alle Enzyme, die an der Spaltung der Nucleinsäuren teilnehmen. LEVENE und MEDIGRECEANU (89) stellten dann 1911 eine Untereinteilung der Nucleasen auf, die in ihren Grundzügen heute noch gilt. Nach diesem Schema bezeichnet man als *Nucleinasen* Fermente, welche aus den Nucleinsäuren Nucleotide abspalten, als *Nucleotidasen* solche, die *Nucleotide in Nu*cleoside und Orthophosphat zerlegen und als *Nucleosidasen* solche, die zur Freisetzung der Basen aus den Nucleosiden führen. Die Vielzahl der am Nucleinstoffwechsel beteiligten Enzyme kann nicht mehr restlos in dieses Schema eingepaßt werden, durch

Ratte keine Adenindesaminase, wohl aber Guanase und Xanthinoxydase enthalten (83). Das Knochenmark des Kaninchens verwendet Adenin und Guanin in gleicher Weise (80). Bei Bacterien gibt es Arten, die nur Guanin, nicht aber Adenin verwerten können. Zur Klärung des vom Adenin (6-Aminopurin) zum eingebauten Guanin (2-Amino-6-oxypurin) führenden Weges wurden 2,6-Diaminopurin sowie Isoguanin (2-Hydroxy-6-aminopurin), Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure als Vorläufer untersucht. Nur 2,6-Diaminopurin wurde vom Organismus zur Guaninbildung verwendet (81). 2,6-Diaminopurinribosid wird schlechter verwertet, als die freie Base.

Intraperitoneal injiziertes 4-Amino-5-imidazolcarboxamid wird von der Ratte ohne weiteres in die Polynucleotidpurine eingebaut (82).

Werden die freien Pyrimidine der Nucleinsäuren der Ratte zugeführt, so werden sie nicht verwendet (84, 85), sondern abgebaut. Eine Ausnahme von dieser Regel bilden kleine Mengen von Thymin und Uracil, die unter besonderen Bedingungen in die Nucleinsäuren der Leber eingebaut werden. Im Gegensatz dazu findet man nach der Zufuhr isotoper Orotsäure ausgedehnte Markierungen aller Pyrimidine in den Polynucleotiden. Einige Autoren geben an, daß unnatürliche Purine und Pyrimidine, wie 8-Azaguanin oder Thiouracil in Nucleinsäuren eingebaut werden, während andere die entsprechenden Befunde nicht bestätigen konnten.

Nucleoside und Nucleotide verhalten sich in der Biosynthese der Nucleinsäure anders als die entsprechenden freien Basen. Nach Fütterung markierter intakter Ribonucleinsäure (86) waren nur die Pyrimidine der Gewebsnucleotide weitgehend markiert, nicht aber die Purine. Die Injektion von Purinnucleotiden ergab, daß wohl markierte Purine eingebaut wurden, aber nicht im gleichen Maße wie bei der Zufuhr von Adenin oder 2,6-Diaminopurin. Zufuhr von Nucleosiden führte zu noch geringerem Einbau von Purin.

Abb. 95. *Einbau verschiedener Nucleoside und Nucleotide in die Nucleinsäuren der Ratte nach Brown.* Die aus den Nucleinsäuren isolierten Basen sind durch Umrahmung in der Mitte der Abbildung hervorgehoben. Der Einbau in Ribonucleinsäuren ist von oben her, der in die Desoxyribonucleinsäuren von unten her dargestellt.

zu katalysieren Es ist wahrscheinlich daß in der Natur weitere, noch nicht näher identifizierte Nucleinasen vorkommen

Die *Deoxyribonuclease* des Pancreas ebenfalls von KUNITZ kristallisiert, ist thermolabil Sie wird durch Citrat gehemmt, durch Mg Ionen aktiviert Genauere Daten uber ihre Spezifitat konnten noch nicht gewonnen werden, nur etwa ein Sechstel der Nucleotide der DNS werden durch das Ferment als Mono oder Dinucleotide freigesetzt der Rest bleibt in großeren Nucleotidverbanden Neuerdings sind weitere Deoxyribonucleasen nachgewiesen worden LASKOWSKI (97) hat ein solches Enzym aus der Thymus weitgehend gereinigt

Die *Verdauung* der in der Nahrung enthaltenen Nucleinsauren beginnt im Magen Dort wird der Eiweißanteil der Nucleoproteine angedaut Eine vollstandige Trennung von Eiweiß und Nucleinsaure tritt aber erst durch die tryptische Verdauung im Darm ein durch die alkalische Reaktion entstehen die loslichen Salze der Nucleinsauren Die *Ribonucleinsaure* wird durch die Einwirkung des Duodenalsaftes (28) in ein Gemisch aus Mononucleotiden und Oligonucleotiden zerlegt Im Darm kommt eine Reihe unspezifischer Phosphatasen vor die zum Teil gegenuber Ribonucleinsäuren hoch aktiv sind Vermutlich sind sie fur die Ribonucleinsaurespaltung verantwortlich die Wirksamkeit der im Pancreas reichlich vorhandenen Ribonuclease bei der Verdauung ist dagegen noch nicht mit Sicherheit bewiesen In welcher Form die Spaltprodukte zur Resorption kommen ist ebenfalls noch nicht endgultig geklart, ein vollstandiger Abbau bis zu den Basen scheint nicht immer vorzuliegen Ein Großteil der Nucleinsaure wird *uberhaupt nicht resorbiert, sondern von der Bacterienflora des* Darmes abgebaut Aus dem Molekul der *Deoxyribonucleinsaure* werden die Purine abgespalten und es entsteht die bereits erwahnte Thyminsaure Ein Teil der Deoxyribonucleinsäuren wird aber auch zu den entsprechenden Nucleosiden abgebaut

In den unteren Darmabschnitten tritt die fermentative Aufspaltung der Nuclein [illegible] ung [illegible] ies [illegible] eil der verabreichten Purine als Harnsaure wiedergefunden werden kann (98) während gleichzeitig eine betrachtliche Mehrausscheidung von Harnstoff gefunden wurde Bei Injektion von harnsaurem Natrium (99) (oder Adenosin und Guanosin (100)) entsteht dagegen keine Mehrausscheidung von Harnstoff Dieser bemerkenswerte Unterschied konnte von [illegible] (101) [illegible] fgeklart werden daß die Bacterienfl [illegible] iße befahigt ist P[illegible]ne unter Bildu[illegible] Resorption ent [illegible] produkte identifiziert (103))

Der *intracellulare Abbau* der Nucleinsauren geschieht durch Nucleinasen, deren beinahe ubiquitares Vorkommen bereits erwahnt wurde Die Art und Weise des Ein [illegible] st noch nicht geklart Bemer [illegible] hungsweise den [illegible] h also in raum

Ratte keine Adenindeaminase, wohl aber Guanase und Xanthinoxydase enthalten (83). Das Knochenmark des Kaninchens verwendet Adenin und Guanin in gleicher Weise (80). Bei Bacterien gibt es Arten, die nur Guanin, nicht aber Adenin verwerten können. Zur Klärung des vom Adenin (6-Aminopurin) zum eingebauten Guanin (2-Amino-6-oxypurin) führenden Weges wurden 2,6-Diaminopurin sowie Isoguanin (2-Hydroxy-6-aminopurin), Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure als Vorläufer untersucht. Nur 2,6-Diaminopurin wurde vom Organismus zur Guaninbildung verwendet (81). 2,6-Diaminopurinribosid wird schlechter verwertet als die freie Base.

Intraperitoneal injiziertes 4-Amino-5-imidazolcarboxamid wird von der Ratte ohne weiteres in die Polynucleotidpurine eingebaut (82).

Werden die freien Pyrimidine der Nucleinsäuren der Ratte zugeführt, so werden sie nicht verwendet (84, 85), sondern abgebaut. Eine Ausnahme von dieser Regel bilden kleine Mengen von Thymin und Uracil, die unter besonderen Bedingungen in die Nucleinsäuren der Leber eingebaut werden. Im Gegensatz dazu findet man nach der Zufuhr isotoper Orotsäure ausgedehnte Markierungen aller Pyrimidine in den Polynucleotiden. Einige Autoren geben an, daß unnatürliche Purine und Pyrimidine wie 8-Azaguanin oder Thiouracil in Nucleinsäuren eingebaut werden, während andere die entsprechenden Befunde nicht bestätigen konnten.

Nucleoside und Nucleotide verhalten sich in der Biosynthese der Nucleinsäure anders als die entsprechenden freien Basen. Nach Fütterung markierter intakter Ribonucleinsäure (86) waren nur die Pyrimidine der Gewebsnucleotide weitgehend markiert, nicht aber die Purine. Die Injektion von Purinnucleotiden ergab, daß wohl markierte Purine eingebaut wurden, aber nicht im gleichen Maße wie bei der Zufuhr von Adenin oder 2,6-Diaminopurin. Zufuhr von Nucleosiden führte zu noch geringerem Einbau von Purin.

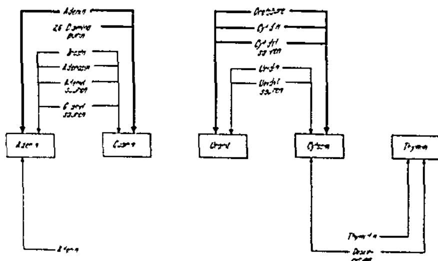
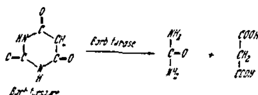
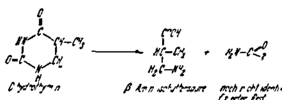


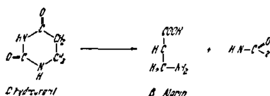
Abb. 35. *Einbau verschiedener Nucleoside und Nucleotide in die Nucleinsäuren der Ratte* (nach Brown). Die aus den Nucleinsäuren isolierten Basen sind durch Einrahmung in der Mitte der Abbildung hervorgehoben. Der Einbau in Ribonucleinsäuren ist von oben her, der in die Desoxyribonucleinsäuren von unten her dargestellt.

Der weitere Abbau der Barbitursäure führt bei Bacterien, unter der Wirkung der Barbiturase, zu Harnstoff und Malonsäure, der weitere Abbauweg der Methylbarbitursäure ist noch ungeklärt



Ob auch beim Säugetier der Pyrimidinabbau über die Barbitursäure verläuft ist unbestimmt, der Pyrimidinring der als Narcotica verwendeten Barbiturate wird jedenfalls vom Menschen *fast nicht gespalten* *Dagegen entsteht beim Menschen aus Thymin* β Aminoisobuttersäure (111) FINK, FINK und HENDERSON (112) haben in Leber und Niere vieler Säugetiere die Spaltung von Dihydrothymin in β Aminobuttersaure und von Dihydrouracil in β Alanin nachgewiesen Die Ringöffnung, die reversibel ist verläuft über eine β Carbamylaminosäure (HOOC CHR CH_2 NH CO NH_2)





In den verwendeten Fermentsystemen wurden die Pyrimidine Thymin Uracil, Cytosin und Methylcytosin nicht abgebaut Nachdem aber nachgewiesen ist daß Thymin in vivo β Aminoisobuttersäure ergibt muß der Körper in der Lage sein seine Reduktion zu Dihydrothymin zu bewerkstelligen Dihydrouracil ist in der Rindermilz nachgewiesen (113) Die Aminopyrimidine dürften durch Deamierung zunächst in Uracil bzw Thymin übergehen und dann dem gleichen Abbau unterliegen

THUDICHUM (114) hat als erster das Vorkommen von *methylierten Purinen* im Harn festgestellt KRÜGER und SALOMON fanden bei Verarbeitung von 10000 l normalem Menschenharn nicht unerhebliche Mengen von 1 Methylxanthin 7 Methylxanthin und 1 7 Dimethylxanthin, sowie 7 Methylguanin (115) Die Methylpurine sind ausschließlich exogener Herkunft und werden mit der Nahrung in Gestalt von Kaffee oder Tee zugeführt Nach Untersuchungen von KRÜGER (116) kann der tierische Organismus das Trimethylxanthin Coffein über die verschiedenen Dimethylxanthine zu Monomethylxanthin abbauen, eine vollständige Demethylierung scheint nicht einzutreten *Für die Physiologie und Diätetik des Nucleinstoffwechsels* ist dies von prinzipieller Wichtigkeit Coffeinhaltige Getränke haben keine Steigerung der exogenen Harnsäurequote zur Folge

Ratte keine Adenindeaminase, wohl aber Guanase und Xanthinoxydase enthalten (83). Das Knochenmark des Kaninchens verwendet Adenin und Guanin in gleicher Weise (80). Bei Bacterien gibt es Arten, die nur Guanin, nicht aber Adenin verwerten können. Zur Klärung des vom Adenin (6-Aminopurin) zum eingebauten Guanin (2-Amino-6-oxypurin) führenden Weges wurden 2,6-Diaminopurin sowie Isoguanin (2-Hydroxy-6-aminopurin), Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure als Vorläufer untersucht. Nur 2,6-Diaminopurin wurde vom Organismus zur Guaninbildung verwendet (81). 2,6-Diaminopurinribosid wird schlechter verwertet als die freie Base.

Intraperitoneal injiziertes 4-Amino-5-imidazolcarboxamid wird von der Ratte ohne weiteres in die Polynucleotidpurine eingebaut (82).

Werden die freien Pyrimidine der Nucleinsäuren der Ratte zugeführt, so werden sie nicht verwendet (84, 85), sondern abgebaut. Eine Ausnahme von dieser Regel bilden kleine Mengen von Thymin und Uracil, die unter besonderen Bedingungen in die Nucleinsäuren der Leber eingebaut werden. Im Gegensatz dazu findet man nach der Zufuhr isotoper Orotsäure ausgedehnte Markierungen aller Pyrimidine in den Polynucleotiden. Einige Autoren geben an, daß unnatürliche Purine und Pyrimidine wie 8-Azaguanin oder Thiouracil in Nucleinsäuren eingebaut werden, während andere die entsprechenden Befunde nicht bestätigen konnten.

Nucleoside und Nucleotide verhalten sich in der Biosynthese der Nucleinsäuren anders als die entsprechenden freien Basen. Nach Fütterung markierter intakter Ribonucleinsäure (86) waren nur die Pyrimidine der Gewebsnucleotide weitgehend markiert, nicht aber die Purine. Die Injektion von Purinnucleotiden ergab, daß wohl markierte Purine eingebaut wurden, aber nicht im gleichen Maß wie bei der Zufuhr von Adenin oder 2,6-Diaminopurin. Zufuhr von Nucleosiden führte zu noch geringerem Einbau von Purin.

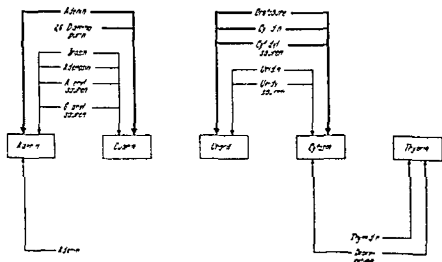


Abb. 35. *Einbau verschiedener Nucleoside und Nucleotide in die Nucleinsäuren der Ratte* (nach Brown). Die aus den Nucleinsäuren isolierten Basen sind durch Umrahmung in der Mitte der Abbildung hervorgehoben. Der Einbau in Ribonucleinsäuren ist von oben her, der in die Desoxyribonucleinsäuren von unten her dargestellt.

Die Erfahrungen der *Microbiologie* über die Rolle der Nucleinsäuren sind klar. Eine Fraktion aus RNS kann in Kulturen von Staphylococcus pyogenes die Bildung eines Hämolysins anregen. Als Griffithsches Phänomen ist eine Umwandlung von Bacterien bekannt, die dadurch geschehen kann, daß Extrakte aus einem Stamm A dem Stamm B Eigenschaften des Stammes A verleihen können. Der aus den Extrakten isolierte Umwandlungsfaktor erwies sich als eine Deoxyribonucleinsäure (128). Die durch ihn bewirkte Transformierung ist erblich.

Die *Viren* enthalten bis zu 50% Nucleinsäuren, entweder RNS oder DNS, selten, wenn überhaupt, beide gleichzeitig (129). Spezifisch für Viren ist das Vorkommen von Hydroxymethylcytosin *(S. 518) in der DNS gewisser Phagen; die gleichen* Phagen enthalten Glucose in Bindung an die Pyrimidinbase (130). Die Vermehrung der Viren ist ein wichtiges Problem, das bisher vorwiegend an Bacteriophagen, die DNS *enthalten, studiert wurde (131). Danach hört in phageninfizierten Zellen die* RNS-Synthese plötzlich auf, während die DNS-Synthese zunimmt (200). Bestandteile der DNS des Wirtes können in den Phagen nachgewiesen werden (201). Auch *die unphysiologischen Purin- und Pyrimidinanaloge wie Azaguanin und Thiouracil* werden von den Viren eingebaut (202), worauf das Virus meist zugrunde geht. Über den Abbau von Viren ist wenig bekannt. Solang die Infektion anhält, scheint ein *größerer Teil der chemischen Bestandteile des Virus auf seine Nachkommenschaft* überzugehen.

Pathologische Physiologie des Nucleinstoffwechsels

Über Störungen des Stoffwechsels von Nucleinsäuren, Nucleotiden oder Pyrimidinen sind keine Tatsachen von klinischer Bedeutung bekannt. Die Wirksamkeit von Vitamin B_{12} und Folsäure *bei gewissen Anämien und von Folsäureantagonisten bei* Leukämien lassen aber die Vermutung zu, daß manche Krankheiten mit Störungen des Nucleinstoffwechsels einhergehen. Die engen Zusammenhänge von Nucleinstoffwechsel und Wachstum *lassen außerdem eine Rolle der Nucleinsäuren in der Carcinogenese* als möglich erscheinen. Diese Beziehungen sind noch weitgehend hypothetischer Art. Störungen des Stoffwechsels der Harnsäure, dem Endprodukt des Purinabbaues, sind dagegen mit *Sicherheit an der Entstehung von Krankheitserscheinungen* beteiligt, wie sie am eindeutigsten bei der Gicht beobachtet werden.

In der Muskulatur eines Schweines hat Rudolf Virchow Konkretionen eines [illegible]

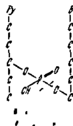
Schweines Guanin gefunden wird, während *normalerweise niemals Gua[illegible]* Schweineharn vorkommt, nicht einmal nach langer reichlicher Guaninfütterung (133). Die Guaningicht dürfte demnach eine Störung des intermediären Purinabbaues sein, da das *Stoffwechselzwischenprodukt Guanin insgesamt* vermehrt auftritt, im Gewebe auskristallisiert, im Harn ausgeschieden wird. Nach Thannhauser muß dabei in erster Linie an eine Schädigung der Desaminierung des Guanins gedacht werden.

Stoffwechsel der Harnsäure

Bei allen Gichtkranken tritt eine [illegible] den Gichtgelenken sind Urate abgelagert und auch an ande[illegible] *Tophi* [illegible] Seitdem Wollaston im Jahre 1797 [illegible] Gicht erkannt hat, steht die Harnsäure im Mittelpunkt des Gichtproblems.

die verschiedenartigen Verbindungen zwischen den Bausteinen der Nucleinsäuren sind unterschiedliche Abbauwege möglich (63) Zur groben Orientierung ist die Einteilung von LEVENE aber immer noch brauchbar Die Wirkung der Nucleinasen und Nucleotidasen kann weitgehend von einer anderen Gruppe von Fermenten übernommen werden, den *Phosphatasen*, ja man kann Nucleinasen und Nucleotidasen als substratspezifische Phosphatasen auffassen Ganz allgemein kann man, selbst bei Phosphatasen geringerer Spezifität, noch zwischen Monoesterasen und Diesterasen unterscheiden, Fermente, die gleichzeitig Mono und Diesteraseaktivität besitzen, sind möglicherweise Gemische Reine *Phosphordiesterasen*, wie beispielsweise das von COHN verwendete Enzym aus dem Gift der Klapperschlange Crotalus adamanteus, spalten Nucleinsäuren und andere Polynucleotide in Mononucleotide Die *Monoesterasen* hydrolisieren Nucleotide in Nucleoside und Orthophosphat, vom endständigen Nucleotid einer Nucleinsäure trennen sie das Orthophosphat ab Die Nucleotidasen sind demnach Phosphormonoesterasen Es gibt hier sehr spezifische Fermente wie zum Beispiel eine 3'-Nucleotidase in der Gerste, welche lediglich auf 3' Nucleotide wirkt und eine 5' Nucleotidase im Schlangengift, die nur 5' Nucleotide spaltet Wie bereits erwähnt, spielt die Anwendung solcher Fermente bei der Strukturaufklärung der Nucleinsäuren und ihrer Abbauprodukte eine wichtige Rolle

Die am sorgfältigsten untersuchte Nucleinase ist die *Ribonuclease* aus dem Pancreas die 1912 von JONES (90) entdeckt wurde Dieses Ferment kann durch seine Stabilität gegen Erhitzen mit verdünnter Säure leicht von unspezifischeren Phosphordiesterasen unterschieden werden Vermutlich kommt es ubiquitär vor, jedenfalls wurde eine hitzestabile Ribonuclease in vielen Organen nachgewiesen (91) KUNITZ hat das Enzym kristallisiert (92) Wichtige Beobachtungen zu seiner Spezifität stammen aus neuester Zeit (93, 94) Danach scheint es sich bei der Ribonuclease um eine Phosphorsäurediesterase zu handeln, die lediglich Ribose 3 phosphat Ribose Verbindungen spaltet (45) und die durch Purine in glykosidischer Bindung mit dem Ribose 3 phosphat gehemmt wird Demgemäß spaltet Ribonuclease aus Ribonucleinsäure Pyrimidinmononucleotide in Form der 3 Isomere ab, laßt aber Kernstucke von unterschiedlicher Große, sogenannte „Grenznucleo



Methylphosphat bildet sich in Anwesenheit von Benzylalkohol und Ribonuclease zum Teil das entsprechende Benzylphosphat Für den Umsatz der RNS in der Zelle könnten Reaktionen dieser Art von Bedeutung sein Ein Enzym, welches auf ribonuclease resistente Grenzpolynucleotide wirkt, kommt in der Milz vor (96) Auch dieses Ferment wirkt nicht ausschließlich abbauend, sondern hat die Fähigkeit, Austauschreaktionen

fall der Isotopenkonzentration (Abb 98) Bei einigen Gichtfällen wurden and r Verhaltnisse beobachtet

Im Zusammenhang mit Isotopenversuchen wird immer wieder von *Harnsäure synthese* gesprochen obwohl die Biosynthese des Purinringes zum Hypoxanth n ribotid der Inosinsäure fuhrt (S 532) Von diesem Intermediarprodukt *dem kreuz weg der Purinsynthese* aus werden die Guanyl und die Adenylsaure sowie ihre hoher molekularen Verbindungen gebildet Der Abbau der Inosinsaure zu *Hypoxanthi findet sich in großem Ausmaße nur bei den uricotelen Tieren* (Vogeln und Reptil en) die durch die intermediare Bildung von Inosinsäure Abbau zu Hypoxanthin un Oxydation zu Harnsaure ihre *Stickstoffausscheidung bewerkstelligen* Ob diese Mechanismus der Harnsauresynthese bei den ureotelen Lebewesen und darunte dem Menschen eine Rolle spielt ist zweifelhaft Der Abbau der *Aminopurine* in de Adenylsaure der Guanylsaure und den Nucleinsauren lauft vermutlich nur zum ge ringen Teil uber die Inosinsaure wichtige Reaktionen sind die Deaminierung vo Adenosin zu Hypoxanthinnucleosid (Inosin) und von Guanin zu Xanthin (S 541) Man kann also keinesfalls von einem einzigen Weg der Harnsaurebildung sprechen *sondern nur von verschiedenen die erst beim Xanthin ineinander munden* (Abb 97) eingerahmt

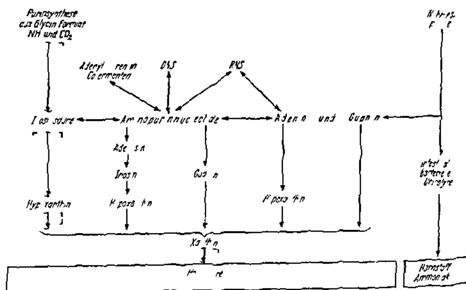
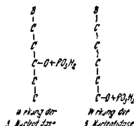


Abb 97 *Schema der Harnsaurebildung*

Dementsprechend ist beim Menschen der Einbau von Glycin ¹⁵N in Harnsaure als Maß fur den gesamten Purinumsatz zu *betrachten und nicht fur eine einzelne Re*aktion Dadurch daß die Purinnucleotide die Vorlaufer von Substanzen von sehr unterschiedlicher Lebensdauer sind kommt es nach ¹⁵N Glycinzufuhr beim Norma len zu einer langanhaltenden fast gleichmäßigen Ausscheidung von ¹⁵N Harnsäure (¹⁵N Glycin ist mit isotopem Stickstoff (¹⁵N) markiertes Glycin wahrend Glycin ¹⁵N den isotopen Stickstoff bedeutet der im ¹⁵N Glycin zugefuhrt wurde)

die verschiedenartigen Verbindungen zwischen den Bausteinen der Nucleinsäuren sind unterschiedliche Abbauwege möglich (63) Zur groben Orientierung ist die Einteilung von LEVENE aber immer noch brauchbar Die Wirkung der Nucleinasen und Nucleotidasen kann weitgehend von einer anderen Gruppe von Fermenten übernommen werden, den *Phosphatasen*, ja man kann Nucleinasen und Nucleotidasen als substratspezifische Phosphatasen auffassen Ganz allgemein kann man, selbst bei Phosphatasen geringerer Spezifität, noch zwischen Monoesterasen und Diesterasen unterscheiden, Fermente, die gleichzeitig Mono und Diesteraseaktivität besitzen, sind möglicherweise Gemische Reine *Phosphordiesterasen*, wie beispielsweise das von COHN verwendete Enzym aus dem Gift der Klapperschlange Crotalus adamanteus, spalten Nucleinsäuren und andere Polynucleotide in Mononucleotide Die *Monoesterasen* hydrolisieren Nucleotide in Nucleoside und Orthophosphat, vom endständigen Nucleotid einer Nucleinsäure trennen sie das Orthophosphat ab Die Nucleotidasen sind demnach Phosphormonoesterasen Es gibt hier sehr spezifische Fermente wie zum Beispiel eine 3' Nucleotidase in der Gerste, welche lediglich auf 3' Nucleotide wirkt und eine 5' Nucleotidase im Schlangengift, die nur 5' Nucleotide spaltet Wie bereits erwähnt, spielt die Anwendung solcher Fermente bei der Strukturaufklärung der Nucleinsäuren und ihrer Abbauprodukte eine wichtige Rolle



Die am sorgfältigsten untersuchte Nucleinase ist die *Ribonuclease* aus dem Pancreas, die 1912 von JONES (90) entdeckt wurde Dieses Ferment kann durch seine Stabilität gegen Erhitzen mit verdünnter Säure leicht von unspezifischeren Phosphordiesterasen unterschieden werden Vermutlich kommt es ubiquitär vor, jedenfalls wurde eine hitzestabile Ribonuclease in vielen Organen nachgewiesen (91) KUNITZ hat das Enzym kristallisiert (92) Wichtige Beobachtungen zu seiner Spezifität stammen aus neuester Zeit (93, 94) Danach scheint es sich bei der Ribonuclease um eine Phosphorsäurediesterase zu handeln, die lediglich Ribose 3 phosphat Ribose Verbindungen spaltet (45) und die durch Purine in glykosidischer Bindung mit dem Ribose 3 phosphat gehemmt wird Demgemäß spaltet Ribonuclease aus Ribonucleinsäure Pyrimidinmononucleotide in Form der 3 Isomere ab, läßt aber Kernstücke von unterschiedlicher Größe, sogenannte „Grenznucleotide intakt (3) Außerdem greift das Ferment ein immunologisch aktives Polyribosephosphat aus Haemophilus influenzae an (95) sowie einfache Ester der Pyridinnucleosid-3' phosphate Die Ribonucleasewirkung verläuft über die Bildung eines cyclischen Phosphates (ähnlich der Formulierung der Hydrolyse auf Seite 526) Der erste Schritt der Reaktion, die Bildung des cyclischen Phosphates und Abspaltung des nicht mit C-3' veresterten Alkohols ist reversibel So entsteht aus Cytidin 2',3' phosphat und Methanol unter der Einwirkung von Ribonuclease Cytidin-3' methylphosphat, aus Uridin 2',3' phosphat und Cytidin Uridylylcytidin Auf Grund der Umkehrbarkeit dieser Reaktion können die Ester der Pyridinnucleosid 3' phosphate ihren Alkohol austauschen, aus ihrem Methylphosphat bildet sich in Anwesenheit von Benzylalkohol und Ribonuclease zum Teil das entsprechende Benzylphosphat Für den Umsatz der RNS in der Zelle könnten Reaktionen dieser Art von Bedeutung sein Ein Enzym, welches auf ribonuclease resistente Grenzpolynucleotide wirkt, kommt in der Milz vor (96) Auch dieses Ferment wirkt nicht ausschließlich abbauend, sondern hat die Fähigkeit, Austauschreaktionen

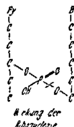


Tabelle 73 *Harnsaure und Nucleotide bei Normalen und bei Patienten mit Gicht oder Leukamie* (nach THANNHAUSER und CZONICZER) Die freien Purine bestehen fast vollig aus Harnsaure Die Nucleotide sind bei der Gicht nicht vermehrt

	a N aus freien Purinen (mg %)	b Gesamt-purin-N (mg %)	c Nucleotid N (a—b) (mg %)	d Harnsäure (mg %)	e Harnsäure N (aus d) (mg %)	f N aus freien Purinen ohne Harnsäure a—e (mg %)	g Verhältnis zwischen Nucleotiden und freien Purinen einschl Harnsäure (c a)
				Normale			
H P, ♂, 32 J	1,6	4,80	3,2	4,86	1,62	0	2,0
F S ♀, 40 J	1,47	4,70	3 2	3,8	1,27	0,2	2 2
J L, ♂, 55 J	1,0	3,05	2,05	2,82	0,94	0,06	2 1
St K, ♂, 28 J	1,44	4,50	3,06	4,3	1,43	0,01	2,1
H W, ♂, 25 J	1,32	4,15	2,83	3,90	1,3	0,02	2 1
C R, ♀, 49 J	1,23	3 85	2,62	3,55	1,18	0,05	2 9
				Gicht			
K H, ♂, 43 J, Tophi	2,18	4,30	2,12	6,3	2,2	0	1 0
B B, ♂, 50 J, *Intervall*	3,3	5,6	2,3	9,5	3,17	0,13	0,7
M H, ♂, 22 J, juvenile Gicht	3,36	5,43	2,07	9,8	3,27	0,06	0 6
M H, ♂, 32 J, mit Gichtniere	4,41	6,2	1,79	13,6	4,53	0	0 4
F M, ♂, 62 J, Bleigicht	2,7	4,76	2,06	7,9	2,63	0,07	0 8
				Leukamie			
H O, ♂, 26 J, lymphat Leukamie, Rontgen	1,57	6,2	4,63	5,1	1,7	0	2,9
F H, ♂, 32 J, myel Leu*kämie, 70000 Leucoc*	*1,93*	*6,8*	*4,87*	*6,0*	*2,0*	*0*	*2 5*
derselbe, spater, 300000 Leucoc	2,25	8 40	6,15	6,4	2,13	0,12	2,7

Bei eiweißreicher Kost wird vorubergehend mehr ^{15}N in Harnsäure eingebaut, als bei eiweißarmer (141), die Bedeutung dieses Befundes ist noch unklar Bedauerlicher weise *sind alle bis heute mitgeteilten Versuche* uber den Einbau von *Glycin-^{15}N nicht* bis zur Beendigung der ^{15}N Ausscheidung fortgefuhrt

Als Uricolyse bezeichnet man einen Abbau der Harnsaure, der durch die Wirkung der Uricase unter Bildung von Allantoin eingeleitet wird In diesem eigentlichen Sinn des Wortes kommt beim Menschen *im Stoffwechsel* eine Uricolyse *nicht* zustande Die Gewebe der Primaten enthalten keine Uricase und ein Purinabbau uber das Stadium der Harnsaure hinaus kann dort nicht stattfinden Das im Harn *ausgeschiedene* Allantoin stammt jedenfalls aus der Nahrung Die Allantoinmenge im Harn ist geringer als die mit der Nahrung zugefuhrte (vermutlich infolge bacteriellen Allantoinabbaues), *Harnsäureinjektion fuhrt nicht zu vermehrter Allantoinausscheidung*

Nach *oraler* Zufuhr von Purinen wird nicht die entsprechende Menge Harnsäure ausgeschieden, Ursache dafur ist der bacterielle Purinabbau im Darm (Von vielen Autoren werden *alle harnsäurezerstorenden Reaktionen als Uricolyse bezeichnet*, so daß im vorliegenden Falle von bacterieller Uricolyse gesprochen wird) Die Spaltprodukte des bacteriellen Harnsaureabbaues konnen resorbiert, in Harnstoff umgewandelt und als solcher ausgeschieden werden

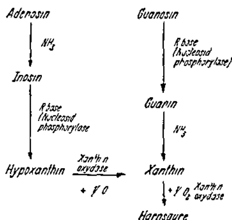
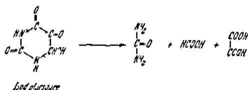


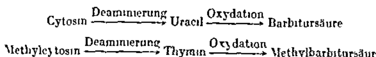
Abb. 96
Oxydation der Purinnucleoside bei der Ratte

Der *Abbau der Purine* wird im Säugetierorganismus durch Desaminierungen eingeleitet (Abb. 96). Eine sehr aktive Guanase desaminiert nur das Guanin zu Xanthin, nicht aber das Guanosin. Die Verhältnisse liegen anders beim Adenin, für welches anscheinend keine Desaminase vorkommt. Statt dessen enthalten viele Gewebe sowohl eine Adenosindesaminase als auch eine 5'-Adenylsäuredesaminase; die Reaktionsprodukte sind Inosin bzw. Inosinsäure. Der weitere Abbau der Purine geschieht beim Menschen mit Hilfe der Xanthinoxydase, die sowohl Xanthin als auch Hypoxanthin zu Harnsäure oxydiert. Auch Adenin wird von Xanthinoxydase in geringem Maße oxydiert (104) und zwar zum nephrotoxischen (105) 2,8-Dioxyadenin. Die Xanthinoxydase ist ein besonders interessantes Ferment. Sie ist gegen Eiweißmangel sehr empfindlich und bei Verminderung des Nahrungseiweißes geht der Gehalt der Leber an Xanthinoxydase zurück. Bei reichlichem Eiweißangebot kann sogar in Leberschnitten eine Zunahme des Fermentes festgestellt werden. Beide Befunde weisen auf einen engen Zusammenhang zwischen Eiweiß- und Nucleinsäurestoffwechsel hin. Die Frage, ob *Harnsäure* das einzige Endprodukt des menschlichen Purinstoffwechsels ist, wurde in letzter Zeit wieder energischer bearbeitet, nachdem neuere Ergebnisse nicht ganz eindeutig waren. Diese Frage der Uricolyse beim Menschen wird weiter unten ausführlicher besprochen.

Die freien *Pyrimidine* werden vom Körper sehr rasch abgebaut und nur in Experimenten mit sehr hoher Pyrimidinzufuhr kann überhaupt eine Pyrimidinausscheidung nachgewiesen werden (107). Der Weg des Pyrimidinabbaues beim Menschen ist noch nicht geklärt, drei Möglichkeiten kommen in Frage. CERECEDO (108) und seine Mitarbeiter haben in Fütterungsversuchen festgestellt, daß Harnstoff und Oxalsäure die Ausscheidungsprodukte sind. Sie nehmen eine Oxydation des Pyrimidinringes zu Barbitursäure und Isodialursäure mit darauffolgender Spaltung und Oxydation in Harnstoff, Ameisensäure und Oxalsäure an.



Die Oxydation des Uracils zu Barbitursäure hat sich allerdings an Bakterien auch nachweisen lassen. Thymin wird zu 5-Methylbarbitursäure abgebaut (109, 110). Cytosin und Methylcytosin dürften nach Desaminierung ebenfalls der Oxydation unterliegen.


Cytosin —Desaminierung→ Uracil —Oxydation→ Barbitursäure

Methylcytosin —Desaminierung→ Thymin —Oxydation→ Methylbarbitursäure

Tabelle 73 *Harnsäure und Nucleotide bei Normalen und bei Patienten mit Gicht oder Leukämie* (nach THANNHAUSER und CZONICZER) Die freien Purine bestehen fast völlig aus Harnsäure Die Nucleotide sind bei der Gicht nicht vermehrt

	a	b	c	d	e	f	g
	N aus freien Purinen (mg%)	Gesamt-purin-N (mg%)	Nucleotid N (a—b) (mg%)	Harnsäure (mg%)	Harnsäure N (aus d) (mg%)	N aus freien Purinen ohne Harnsäure a—e (mg%)	Verhältnis zwischen Nucleotiden und freien Purinen einschl. Harnsäure (c a)
Normale							
H P, ♂, 32 J	1,6	4,80	3,2	4,86	1,62	0	2 0
F S, ♀, 40 J	1,47	4,70	3,2	3,8	1,27	0,2	2 2
J L, ♂, 55 J	1,0	3,05	2,05	2,82	0,94	0,06	2,1
St K, ♂, 28 J	1,44	4,50	3,06	4,3	1,43	0,01	2,1
H W, ♂, 25 J	1,32	4,15	2,83	3,90	1,3	0,02	2,1
C R, ♀, 49 J	1,23	3,85	2,62	3,55	1,18	0,05	2 9
Gicht							
K H, ♂, 43 J, Tophi	2,18	4,30	2,12	6,3	2,2	0	1 0
B B ♂, 50 J Intervall	3,3	5,6	2,3	9,5	3,17	0,13	0 7
M H, ♂, 22 J, juvenile Gicht	3 36	5,43	2,07	9,8	3,27	0,06	0 6
M H, ♂, 32 J mit Gichtniere	4,41	6,2	1,79	13,6	4,53	0	0,4
F M, ♂, 62 J, Bleigicht	2,7	4,76	2,06	7,9	2,63	0,07	0 8
Leukämie							
H O, ♂, 26 J, lymphat Leukämie, Röntgen	1,57	6,2	4,63	5,1	1,7	0	2,9
F H, ♂, 32 J, myel Leu*kämie, 70000 Leucoc*	*1,93*	*6,8*	*4,87*	*6,0*	*2,0*	*0*	2 5
derselbe, später, 300000 Leucoc	2,25	8,40	6,15	6,4	2,13	0,12	2 7

Bei eiweißreicher Kost wird vorübergehend mehr ^{15}N in Harnsäure eingebaut, als bei eiweißarmer (141), die Bedeutung dieses Befundes ist noch unklar Bedauerlicherweise sind alle bis heute mitgeteilten Versuche über den Einbau von Glycin ^{15}N nicht *bis zur Beendigung der ^{15}N Ausscheidung fortgeführt*

Als *Uricolyse* bezeichnet man einen Abbau der Harnsäure, der durch die Wirkung der Uricase unter Bildung von Allantoin eingeleitet wird In diesem eigentlichen Sinn des Wortes kommt beim Menschen *im Stoffwechsel* eine Uricolyse *nicht* zustande Die Gewebe der Primaten enthalten keine Uricase und ein Purinabbau über das Stadium der Harnsäure hinaus kann dort nicht stattfinden Das im Harn ausgeschiedene Allantoin stammt jedenfalls aus der Nahrung Die Allantoinmenge im Harn ist geringer als die mit der Nahrung zugeführte (vermutlich infolge bacteriellen Allantoinabbaues), Harnsäureinjektion führt nicht zu vermehrter Allantoinausscheidung

Nach *oraler* Zufuhr von Purinen wird nicht die entsprechende Menge Harnsäure ausgeschieden, Ursache dafür ist der bacterielle Purinabbau im Darm (Von vielen Autoren werden alle *harnsäurezerstörenden Reaktionen als Uricolyse bezeichnet,* so daß im vorliegenden Falle von bacterieller Uricolyse gesprochen wird) Die Spaltprodukte des bacteriellen Harnsäureabbaues können resorbiert, in Harnstoff umgewandelt und als solcher ausgeschieden werden

Biologische Bedeutung der Nucleinsäuren

Im Leben der Zelle spielen die Nucleinsäuren eine vielfältige Rolle bei verschiedenen Phasen des normalen, aber auch des pathologischen Wachstums Die wichtigsten Abschnitte daraus sollen im folgenden skizziert werden Die Reaktionen der Cofermente werden allerdings nicht behandelt, sie sind in den entsprechenden Kapiteln nachzulesen (S 89, 215, 497) Auf die Gicht bezügliche Befunde werden später besprochen

Alle Zellen eines tierischen Organismus enthalten *eine bestimmte* Menge *Desoxyribonucleinsäure*, die meist das Doppelte der artspezifischen Menge in der haploiden Samenzelle ausmacht (117) Aus diesem Grund haben viele Untersuchungen die DNS als Maß für die Chromosomensubstanz verwendet, manche Autoren betrachten die DNS sogar als den genetisch wirksamen Bestandteil der Chromosomen Jedenfalls kann in den meisten Geweben der DNS Gehalt als Maß für die Zahl der Zellkerne und damit die Zellen verwendet werden. In Geweben, deren Zellkerne zur *Polyploidie* neigen (z B Leber) werden Zellen beobachtet, die vermehrt DNS enthalten Auch in diesen Zellen ist der DNS Gehalt ein ganzzahliges Vielfaches des Gehaltes der Samenzelle Sind polyploide Zellen in einem Gewebe reichlich vorhanden, so ergeben Berechnungen der Zellzahlen aus dem DNS Gehalt zu hohe Werte Bei der *Zellteilung* enthalten die Telophasen genau die halbe DNS-Menge der Prophasen, während der eigentlichen Teilung geschieht also keine DNS Synthese Diese geschieht vielmehr zwischen der Telophase und der nächsten Prophase, also während der Interphase, dem sog ,,Ruhekern' Stadium (118, 119) Auch in Geweben, die sich rasch teilen, ist deshalb der DNS-Gehalt kein zuverlässiges Maß für die Zellzahl Ist der artspezifische DNS Gehalt der diploiden Zelle eines Organismus bekannt, dann können die Ergebnisse chemischer Gewebsanalysen mit Hilfe des DNS Gehaltes des untersuchten Gewebes auf den Gehalt einer Zelle umgerechnet werden (120) Diese Möglichkeit sollte aber nicht unkritisch ausgenutzt werden Bei Geweben, die aus sehr unterschiedlichen Zellarten bestehen, ist eine solche Berechnung offensichtlich sinnlos

Vor längerer Zeit bereits wurde festgestellt, daß *Regeneration* und *Wachstum* von Geweben mit einer Vermehrung der *Ribonucleinsäure* einhergehen, in Drüsenzellen wurde ein Zusammenhang zwischen der *Secretionstätigkeit* und dem RNS Gehalt fest [illegible] schieden beantwortet Besonders wichtige Arbeiten über das Problem erschienen aus dem Laboratorium von HAMMARSTEN (123), der mit seinen Mitarbeitern den Eiweiß und Nucleinstoffwechsel regenerierender Gewebe (nach Vergiftung oder partieller Hepatektomie) verfolgte und dabei feststellte, daß die Synthesen beider Stoffgruppen weitgehend parallel gehen Nicht selten wurden jedoch auch Befunde erhoben bei denen die Gleichzeitigkeit nicht gewahrt war, und die eine oder die andere Substanz rascher gebildet wurde

Von einigen Autoren wurden interessante Theorien über die Zusammenhänge bei der Synthese entwickelt, die wichtigste davon sieht die Nucleinsäure als eine Matrize für das aufzubauende Eiweißmolekül an (S 399, 485) Nach den Versuchen von GALE (124) darf man vielleicht sogar annehmen, daß der Einbau bestimmter Aminosäuren durch ganz bestimmte Nucleotidkombinationen begünstigt wird (S 401) Möglicherweise spielt auch die Ribonuclease bei diesen Vorgängen eine Rolle (125, 126 127),

wohl durch Zufuhr von Kohlenhydrat, nicht aber von Fett die normale Ausscheidung wieder in Gang gebracht werden kann (151). Ob die vorübergehende Vermehrung der Harnsäureausscheidung nach Eiweißzulage zur Kost nur durch vermehrte Synthese oder auch durch eine uricosurische Wirkung der Eiweiße zu erklären ist, ist ungewiß.

Feinere Untersuchungen der harnbereitenden Mechanismen in der Niere litten bis jetzt an methodischen Ungenauigkeiten. Auf dem Boden der Filtrations-Rückresorptions-Theorie können die vorliegenden Daten so gedeutet werden, daß aus einem Primärharn, der eine der Plasmakonzentration entsprechende Menge Urate enthält, 90% der Urate in den Tubuli rückresorbiert werden (152). Die Besonderheit des Dalmatiner Hundes neben Allantoin Harnsäure auszuscheiden, liegt vorwiegend darin begründet, daß bei diesem Tier keine tubuläre Rückresorption von Urat stattfindet.

Die normale *Harnsäureclearance* wird auf etwa 12 cm³/min geschätzt. Die Angaben der Literatur weichen aber teilweise weit davon ab (Bereich 6—16 cm³); dieser große Bereich ist vermutlich die Folge von methodischen Unterschieden und Ungenauigkeiten und von individuellen Differenzen. Bei Gichtpatienten ohne Nierenschaden ist *die Harnsäureclearance bei der üblichen* Bestimmungsmethode (morgens bei leichter Wasserdiurese) normal (S. 559). Brøchner-Mortensen (153) findet, daß Harnsäure *eine echte Schwellensubstanz ist und die Schwelle* bei einer Serumkonzentration von 4—5 mg% liegt. Die Clearance soll nach diesem Autor mit ansteigender Uratkonzentration im Serum ebenfalls ansteigen (Abb. 107a, S. 560). Bis diese wichtigen Ergebnisse mit einer enzymatischen Methode nachgeprüft sind, sollten jedoch keine weiterreichenden Schlüsse daran geknüpft werden.

Aus dem Befund normaler Harnsäureclearance bei Gicht ist der Schluß auf normale renale Harnsäureausscheidung gezogen worden. Demgegenüber betont Thannhauser (154), daß die Konzentration der Harnsäure im Urin der von ihm beobachteten Gichtkranken selten 50 mg% überstiegen und die *Konzentrationsleistung* der Niere immer weniger als das 15fache betragen habe. Für die Zeit direkt nach einem Anfall trifft diese Feststellung aber nicht zu, da hier eine *Harnsäureflut* beobachtet werden kann. Darüberhinaus teilen Löffler und Koller mit, daß sie in allen von sieben genau untersuchten Fällen maximale Harnsäurekonzentrationen über 80 mg% (meist 100 mg%) beobachtet hatten (Harnharnsäure : Serumharnsäure < 30 : 1). Bei der Besprechung der Pathogenese der Gicht (S. 557) müssen diese Fragen ausführlicher erörtert werden. Bei Nierenkranken leidet die Harnsäureausscheidung sehr spät, so daß Harnsäurebestimmungen im Plasma kein guter Maßstab der Nierenfunktion sind.

In vivo dialysieren die Urate aus der Blutbahn in alle extracellulären Flüssigkeitsräume, wo ihre Konzentration der Konzentration im Plasmawasser entspricht. So gleicht beispielsweise die Harnsäurekonzentration in Gelenk- oder Pleurapunktaten der Konzentration im Plasma. In die Zellen scheint Urat dagegen in der Regel nicht einzudringen, lediglich die Erythrocyten bilden eine Ausnahme. Setzt man die Summe aus der gesamten extracellulären Flüssigkeit und dem Wasser in den Erythrocyten gleich 25% des Körpervolumens, so läßt sich der Uratgehalt des Körpers einer 70 kg schweren normalen Person (Plasmaharnsäure 5 mg%) abschätzen auf $70 \cdot \frac{25}{100} \cdot 50 \approx 900$ mg. Dieser Wert steht in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen von Arbeiten mit ^{15}N-Harnsäure, aus denen der *Harnsäurepool* auf 1000 mg berechnet wird. Bei Patienten mit Hyperuricämie erhöht sich die im extracellulären Körperwasser gelöste Gesamtharnsäure proportional der Konzentration der Plasmaharnsäure. Die Isotopenversuche ergeben entsprechende Erhöhungen des Harnsäurepools.

Älteren Untersuchungen über den Harnsäurestoffwechsel wohnt ein gewisses Maß an methodisch bedingter Ungenauigkeit inne. Die exakte *quantitative Bestimmung der Harnsäure* ist eines der schwierigen Probleme der klinischen Chemie. Die alten Methoden beruhen auf der Reduktion von Phosphorwolframsäure zu einem blauen Farbstoff (colorimetrische Methode von O. FOLIN (134)) oder von Ferricyanid (titrimetrische Methode von BROCHNER-MORTENSEN (135)). Sie sind nicht sehr genau, da bei der Entfernung von Eiweiß wechselnde Mengen Harnsäure vom Niederschlag festgehalten werden, und nicht sehr spezifisch, weil Harn und Blut weitere Substanzen enthalten, die mit den zum Nachweis verwendeten Stoffen reagieren. Die Spezifität kann durch die Isolierung der Harnsäure mittels einer Silberfällung vor ihrer colorimetrischen Bestimmung verbessert werden. Eine weitere Erhöhung der Spezifität besteht im enzymatischen Abbau der Harnsäure durch Uricase in einem Teil der Probe und Berechnung des Harnsäuregehaltes aus der Differenz der Farbintensitäten zwischen je einem Ansatz mit und ohne Uricase (136). Auch diese Methoden berücksichtigen den Harnsäureverlust durch die Eiweißfällung nicht. Bei der enzymatischen Methode von PRAETORIUS (137) wird die Fällung umgangen und Uricase dem verdünnten Serum direkt zugesetzt. Die Abnahme der Extinktion von ultraviolettem Licht bei 292,5 mμ *entspricht der Menge der Harnsäure im Ansatz. Diese* Methode dürfte die genaueste sein, doch setzt sie sehr reine Uricasepräparate voraus.

Die Folinsche Methode gibt *Normalwerte* von 2,5—5 mg%, die von BROCHNER-MORTENSEN 4,6—8,8 mg%. Die Werte der Methode von PRAETORIUS liegen dazwischen. Ein Vergleich der Methoden (138) hat gezeigt, daß keine Korrelation zwischen den mit ihnen erzielten Ergebnissen besteht. Die alten Methoden geben also nur ungenaue Auskunft über die tatsächliche Harnsäurekonzentration. Die Größe der Fehler in Serum und Harn ist verschieden. Eine Berechnung der Harnsäureclearance aus Ergebnissen der alten Methoden wäre also selbst dann noch ungenau, wenn die (noch unbewiesene) Annahme mancher Autoren richtig sein sollte, daß die mitbestimmten Nicht-Urate die gleiche Clearance wie Harnsäure haben.

Eine *Zufuhr* von Harnsäure kommt im allgemeinen, da Harnsäure kein Nahrungsbestandteil ist, nicht in Frage. Wenn man dennoch von *exogener Harnsäure* spricht, so bezeichnet man damit die, welche der Körper durch Desaminierung und Oxydation von *Nahrungspurinen* bildet. Es ist schon frühzeitig festgestellt worden, daß nur etwa die Hälfte der gesamten Nahrungspurine als Harnsäure ausgeschieden werden. Von der zweiten Hälfte kann ein kleiner Teil im Kot festgestellt werden, das meiste wird durch die Bacterien des Darmes abgebaut (103).

Harnsäure, die nicht aus den Purinen der Nahrung stammt, wird als *endogene Harnsäure* bezeichnet. Nachdem Purine im Körper nicht in freier Form sondern als Bestandteile von Nucleinsäuren und stoffwechselaktiven Nucleotiden vorkommen, kann die endogene Harnsäure als Maß für die Erneuerung dieser Substanzen angesehen werden. Der Normale scheidet im Harn täglich zwischen 100 mg und 300 mg

ren Urins, Bildung eines konzentrierten Urins Alle mit standig (oder zeitweise) vermehrter Harnsaurekonzentration im Urin einhergehenden Krankheiten stehen in Gefahr der Ausfallung von Uraten aus ihrer ubersättigten Losung, wodurch es zu Bildung von Harnsäuresteinen kommen kann Bereits SYDENHAM wies auf das gemeinsame *Vorkommen* von Gicht und Harnsauresteinen hin; auch bei Leukämien oder Polycythämie können, besonders nach Rontgen- oder Chemotherapie, Harnsäuresteine gebildet werden Besteht die Tendenz *zur Ausfallung von Uraten im Harn*, so ist Harnverdunnung das zweckmäßigste Gegenmittel Alkalinisierung ist ebenfalls wichtig Die Gefahr, durch einen Überschuß an Kation die Loslichkeit der Urate zu senken, wird geringer, wenn zur Alkalinisierung zeitweise Lithiumcarbonat verwendet wird, da Lithiumurat besonders loslich ist und ein viertes Urat, das neben den drei physiologischen Formen in Losung geht, gebildet wird In der Regel werden die mit der Alkalidarreichung verbundenen Gefahren überschatzt Bei der Chemotherapie von Leukämien kann es zu Anurien kommen, *die wahrscheinlich durch intratubuläre* Harnsaureausfällung bedingt sind Rasche Alkalinisierung, teilweise intravenos, soll die Diurese schnell wieder in Gang bringen

Gicht

Historisches

Das Wort „Gicht" lautet spätalthochdeutsch gegiht(e) und gehort zum Zeitwort jehan, sagen Es war der Sammelausdruck fur plotzlich auftretende Krankheiten, die man fruher auf Behexung durch Besprechung zuruckfuhrte und noch in der Luther [illegible] Bedeutung In [illegible] en, abgeleitet, [illegible] hunderts versteht man im deutschen Sprachgebrauch unter Gicht die Arthritis urica Die alteren Krankheitsnamen sind griechischen Ursprungs, „Podagra" „Chiragra", „Tollere nodosam nescit medicina podagram" hat Ovid gesagt *Paracelsus verwandte den Ausdruck* Zipperlein

Anscheinend wußten bereits die Agypter und Araber um die Gicht, wenn auch nicht mit Sicherheit festzustellen ist, ob die Gicht von chronischen Arthritiden unterschieden wurde Es wird behauptet, daß die puritanisch lebenden Agypter von der richtigen Gicht nahezu frei waren In den griechischen und romischen medizinischen Schriften tritt bereits die Ansicht hervor, daß einfach lebende Volker keine Gicht haben, *so daß* Griechen und Romer zu Zeiten ihres Aufstieges von der Krankheit verschont *waren* wahrend die Gicht zu Zeiten des Verfalles bei Überhandnehmen ausschweifender *Lebensweise eine Begleiterscheinung* der Dekadenz des Volkes sei *So* wird von SENECA behauptet, daß sogar Frauen, die sonst von der Gicht relativ verschont *blieben, in starkerem* Maße von der gichtischen Krankheit befallen wurden Es wurde auch schon damals beobachtet, daß in Zeiten der Not die Erkrankungen an Gicht *nahe* zu verschwanden, eine Erfahrung, welche die moderne Erfahrung zweier Weltkriege vollauf bestätigt *Bemerkenswert ist die Angabe, daß in Indien bei den vegetarisch* lebenden Hindus die Gicht unbekannt, hingegen bei den fleischliebenden Persern unter den gleichen klimatischen Bedingungen nicht allzu selten ist Das klassische Land der Gicht war fruher England mit seiner überwiegenden Fleischkost In neuerer Zeit wurde dort, gleichzeitig *mit einem Ruckgang* des Fleischkonsums, die Gicht

Bei einem Viertel der Patienten mit primärer Gicht und zwar in Fällen, in denen auch die endogene Uratquote wesentlich erhöht war, wurde ein besonders rascher Einbau von Glycin ¹⁵N in Harnsäure beobachtet (Abb 98) Die kurze Dauer des Inter

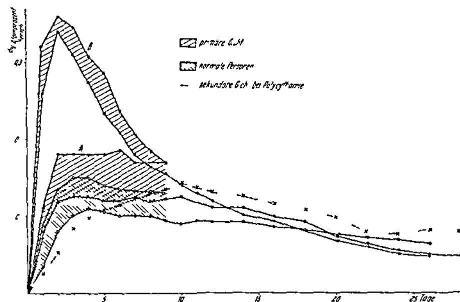


Abb 98 *Die Harnausscheidung von ¹⁵N markierter Harnsäure nach oraler Zufuhr von ¹⁵N markiertem Glycin bei Normalen und bei Patienten mit primärer und sekundärer Gicht* A Verhältnisse bei Gichtpatienten mit endogener Harnsäure im Normalbereich *B* bei Gichtpatienten mit vermehrter endogener Harnsäure

valles nach dem die ¹⁵N Harnsäure vermehrt ausgeschieden wird legt die Vermutung nahe daß das umgesetzte Purin einer kurzlebigen Fraktion angehört hat, dafür kommen die Adenylsäure der Cofermente des Energiestoffwechsels die Purine von Ribonucleinsäuren und die freien Nucleotide einschließlich der Inosinsäure in Frage Eine Entscheidung ist aber noch nicht möglich

Patienten mit Gicht bei Polycythämie oder myeloischer Metaplasie zeigen immer eine Vermehrung der endogenen Harnsäure, jedoch erreicht nach Gabe von ¹⁵N Glycin die ¹⁵N Harnsäure ihr Maximum im Harn erst nach vielen Tagen Opsahl konnte 1939 durch Beobachtung bei der Reticulocytenkrise zu Beginn der Behandlung Perniziosakranker demonstrieren daß vermehrter Abbau von Erythroblastenkernen zu vermehrter Harnsäureausscheidung führt Thannhauser (145) hat zusammen mit Czoniczer schon 1920 gezeigt daß bei den Leukämiefällen mit vermehrter Harnsäure im Plasma auch die Nucleotide vermehrt sind (Tab 73) Diese Befunde erklären die vermehrte ¹⁵N Harnsäureausscheidung bei Polycythämie da durch daß hier Purine aus der DNS an der Vermehrung der endogenen Harnsäure teilhaben Das späte Auftreten des Ausscheidungsmaximums ist ein Ausdruck für den langsamen Umsatz der cellulären DNS

dann sind sie um die Knorpelzellen herum gruppiert Im weiteren *Verlauf der Gicht* kommt es zu Ablagerung von Urat in der gelenknahen Knochensubstanz, die dadurch zerstört wird, und in den subchondralen Markräumen (Abb 109a und b, S 571, 572)

Die Ablagerung von Harnsaure an der Gelenkinnenfläche ist nicht auf den Knorpel beschränkt sondern betrifft in gleicher Weise die Gewebe der Gelenkkapsel Ähnlich wie das Vordringen der Uratablagerungen in die tiefen Knorpelschichten erfolgt auch hier ein Vordringen in die periartikulären Gewebe Daneben kommt es zu Uratablagerungen in Sehnen und Sehnenscheiden, meist in Gelenknähe

Am häufigsten finden sich die Knochentophi in der Nachbarschaft der Prädilektionsstellen des Gichtanfalles So zerstoren sie oft die Grundgelenke der großen Zehe oder des Daumens Sie werden allgemein in den peripheren Gelenken häufiger gefunden als in den proximalen, wenngleich auch hier Uratablagerungen vorkommen Gichtanfälle mit Befall der Wirbelsaule sind sehr selten

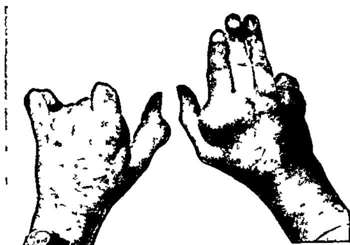


Abb 99 *Tophi an den sehr deformierten Handen eines 66jahrigen Gichtkranken*
(Gicht seit dem 30 Lebensjahr Vater litt ebenfalls an Gicht) An der linken Hand sind die Grundgelenke der mittleren drei Finger und das Interphalangealgelenk des Daumens besonders *deutlich befallen* an der rechten Hand die Grundgelenke des zweiten bis funften Fingers

Auch außerlich zeigt sich die Entwicklung eines Gelenktophus (Abb 99) Die Haut wird nach einigen Anfällen dunn und ein oder mehrere gelblich weiße, bis zu erbsengroße Knotchen mogen darunter

... scheine

dieser ständig secernierenden Tophusfistel fuhrt zu Sekundärinfektion zum Gichtgeschwur' (Abb 100)



Abb 100 *Gichtgeschwur an einem Finger eines Gichtkranken*
Am rechten Rand der ulcerierten Stelle ist ein Kornchen Harnsaure im Eingang einer Fistel zu erkennen (Die Veranderungen der intakten Haut sind durch einen feuchten Verband hervorgerufen)

Nach *intravenoser* Zufuhr von Harnsäure Purinen oder Purinnucleosiden fanden manche Autoren eine ausgewogene Harnsäurebilanz das heißt eine uber die Werte der Kontrollperiode hinausgehende Harnsäuremehrausscheidung die der Purin zufuhr entsprach Andere fanden nur 70—85% der zugefuhrten Harnsaure wieder und schlossen daraus auf eine intermediäre Uricolyse Bei genauerer Betrachtung sind diese älteren Versuche weder in der einen noch in der anderen Richtung beweisend da die Methodik meist unzureichend war und die Ergebnisse zu weit streuen Bilanz versuche mit Isotopen werden von ihren Autoren verschieden beurteilt STETTEN und seine Mitarbeiter (146) sowie TALBOTT (147) glauben daß beim Menschen 20—30% der Harnsäure nicht als solche ausgeschieden sondern weiter abgebaut werden wah rend GEREN BENDICH BODANSKY und BROWN (148) der Ansicht sind daß der großte Teil injizierter Harnsäure innerhalb weniger Tage im Harn wieder erscheint Die Deutung der genannten Versuche beruht jedoch auf Berechnungen deren Vor aussetzungen nicht unbedingt sicher sein mussen

Eine gewisse Klarung dieser Frage gelang WYNGAARDEN und STETTEN (149) die nach Injektion von ^{15}N markierter Harnsäure etwa 20% des Stickstoffisotops im ausgeschiedenen Harnstoff wiederfanden Dies beweist daß beim Menschen ein Harn saureabbau auch dann stattfinden kann wenn die Harnsaurezufuhr parenteral ge schieht Nachdem die normale Harnsaureausscheidung durch Magensaft und Galle (30—50 mg taglich (106)) bei Erhohung der Harnsäure im Plasma ansteigt (150) und in dem beschriebenen Versuch eine Erhohung der Plasmaharnsäure auf mehr als das Doppelte festgestellt wurde darf eine vermehrte enterale Uricolyse angenommen werden (Die Autoren glauben daß sie eine bacterielle Uricolyse ausschließen durfen weil auch nach Gabe von Sulfonamiden und vollkommener Bacteriostase im Stuhl der Harnsäureabbau anhielt ob die Bacteriostase im unteren Colon und Rectum auch Bacteriostase in hohergelegenen Darmabschnitten bedeutet scheint jedoch zum min desten zweifelhaft) Als andere mogliche harnsäurezerstorende Mechanismen werden Autooxydation in alkalischen Korpersaften (Darm) und Nebenreaktionen gewisser Fermente (Katalase Peroxydase Cytochrome) gegenwärtig diskutiert

Die Intermediärprodukte des Harnsaureabbaues im Menschen sind noch nicht identifiziert die Uricolyse im engeren Sinn das heißt die Oxydation von Urat durch Uricase kommt beim Menschen wie erwahnt nicht in Frage Auch die Abhängigkeit der Große des Harnsäureabbaues von der Plasmakonzentration ist noch zu prufen da bei den Injektionsversuchen mit ^{15}N Harnsaure vorubergehend starke Konzentra tionserhohungen beobachtet wurden Bei normaler Plasmaharnsäurekonzentration wird wahrscheinlich nur ein geringer Teil der im Korper gebildeten Harnsäure ab gebaut Erhohung der Plasmaharnsäure mag zu vermehrtem Abbau fuhren

Fur die *Harnsaureausscheidung* kommen der *Harn* und die Secretionen des *Magen darmkanals* in Frage Die durch Magensaft und Galle ausgeschiedene Harnsäure (normalerweise täglich 30—50 mg) verfallt vermutlich der bacteriellen Uricolyse ob *eine Ruckresorption in Frage kommt* ist ungewiß Der Stuhl soll jedenfalls keine meßbaren Mengen Harnsäure enthalten Durch Schweiß und Hautabschilferungen findet keine Harnsäureausscheidung statt

Unter Zugrundelegung der endogenen Uratquote beträgt die Harnsäureausschei dung im Harn mindestens 70—90% der gesamten Kommt exogene Harnsäure hin zu wird der Anteil im Harn noch großer Kohlenhydratzufuhr beschleunigt die Harn säureausscheidung Fette haben die umgekehrte Wirkung Auch längerdauernde Nahrungskarenz fuhrt zu Harnsäureretention möglicherweise infolge der Ketose da



Abb 103 *Histologisches Bild eines Knotchens des Falles der Abbildung* 101
Starke Anhaufung von Rundzellen, dazwischen Riesenzellen, die aufgefasertes, zum großt Teil nekrotisches kollagenes Gewebe umgeben



Abb 104 *Heberdensche Knotchen*
(Aus LOFFLER KOLLER, Handbuch der Inneren Medizin, 4 Auflage)

Nach SCHOENHEIMER ist der Stoffwechselpool einer Substanz ihre Menge im Körper, in den Pool fließt ständig neu gebildete Substanz nach, aus dem Pool heraus geht die Substanz neue Reaktionen ein oder wird ausgeschieden. Die Größe des Pools wird durch die Gabe kleiner Mengen markierter Substanz gemessen — je stärker deren Verdünnung durch nicht markierte Substanz desto größer der Pool. Für die Entwicklung der Isotopentechnik in der Biochemie war der Poolbegriff von Bedeutung, in der Praxis hat sich allerdings rasch gezeigt, daß er für jeden Einzelfall modifiziert werden muß. So auch bei der Gicht, wo der Uratpool bei Berücksichtigung der Tophi offensichtlich viel größer ist (viele Gramm) als der durch Isotopen bestimmte (etwa zwei Gramm). Hier half man sich durch die Einführung des Begriffes des mischbaren (miscible) Pool, worunter die Harnsäuremenge im Körper verstanden wird, die sich mit injizierter Substanz mischt. Diesem Begriff kommt keine Bedeutung zu über die simple Feststellung hinaus, daß die Menge des gelösten Urats bei der Gicht erhöht ist, eine Feststellung, die auch ohne Isotopen getroffen wurde.

Von großem biologischem Interesse ist die *Löslichkeit* der Harnsäure und der Urate in den Körperflüssigkeiten. Für die Löslichkeit im Plasma ist bestimmend, daß die Harnsäure bei pH 7,4 nur zu einem Prozent als freie Säure, dagegen zu neunundneunzig Prozent als primäres Urat vorliegt. Die Löslichkeit dieses Natriumurats hängt von seinem Löslichkeitsprodukt und der Natriumkonzentration im Plasma ab. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren berechnet sich die Löslichkeit von Natriumurat im Plasma zu 6,4 mg% Harnsäure (155) in hinreichender Übereinstimmung mit der Messung von GUDZENT (156), der 8,3 mg% lösen konnte. Die physiologischerweise im Plasma vorkommende Uratmenge kann also ohne weiteres in echter Lösung sein. Widersprechende ältere Versuche wurden statt mit Urat mit freier Harnsäure gemacht und sind deshalb bedeutungslos. Die Argumente für die Existenz einer „gebundenen" Harnsäure sind ungenügend. Untersucht man frisches Serum in entsprechenden Versuchen, so zeigt sich, daß die gesamte Uratmenge abdialysieren kann.

Die Verhältnisse im Harn liegen komplizierter. Harnsäure Salze haben die Fähigkeit, übersättigte Lösungen von vielfacher Konzentration der echten Lösung zu bilden; der als Salz vorliegende Anteil der Gesamtharnsäure zeigt dementsprechend eine geringere Tendenz auszufallen als die freie Säure. Nach der für eine Säure geltenden Dissoziationsgleichung $\log \frac{\text{Salz}}{\text{Säure}} = \text{pH} - \text{pK}$, wobei pK eine Konstante darstellt, nimmt der Anteil der Urate an der Gesamtharnsäure mit steigendem pH zu. Nachdem die Ausfällung von Harnsäure vor allem durch die Konzentration der freien Säure bedingt ist, folgt, daß um so mehr Gesamtharnsäure in Lösung geht, je mehr davon als Urat vorliegt, je höher also das pH. Löst man freie Harnsäure in Puffern von verschiedenem pH, so bilden sich auch tatsächlich übersättigte Uratlösungen, deren Konzentrationen mit zunehmendem pH ansteigen.

Der frische Harn stellt meist eine übersättigte Uratlösung dar, in der das Verhältnis von Harnsäure zu Urat durch das pH bestimmt wird. Aus dieser Lösung fällt in Stunden bis Tagen Urat wieder aus (155). Die ausgefallenen Urate sind Mischungen der Kalium-, Ammonium- und Natriumsalze.

Die *Ausfällung* von Urat im frischen Harn und die *Steinbildung* sind von den beschriebenen Gesetzmäßigkeiten beherrscht, so daß die Annahme besonderer Schutzkolloide, die LICHTWITZ vertrat, unnötig ist. Meistens kann die Bildung von Uratconcrementen in den ableitenden Harnwegen durch einen oder mehrere der folgenden Mechanismen erklärt werden: vermehrte Harnsäureausscheidung, Bildung eines sau-

Wie kommt es dazu?

Wie führt die Harnsäureretention zu den gichtischen Manifestationen?

Wie ist der anfangs anfallsweise Verlauf der Krankheit zu erklären?

Eine quantitative Betrachtung der Harnsäureretention ergibt folgendes Der Gesamtharnsäuregehalt eines normalen Mannes beträgt etwa 1 g, bei Patienten mit eindeutiger Gicht wurden Poolgrößen von 2—31 g errechnet, die zusätzliche Harnsäureretention beträgt demnach 1—30 g Genaue Daten über die Dauer des Zustandekommens der Uratablagerungen gibt es nicht Auf Grund der verschiedenen Altersverteilung von familiärer *Hyperuricämie (S 569) und echter Gicht sowie auf Grund* des langen gichtfreien Intervalls nach Abschluß von Hungerperioden in einer Volksernährung dürfte es sich wenigstens um Jahre handeln Erfolgt die Retention von 30 g Harnsäure in fünf Jahren so beträgt die durchschnittliche tägliche Retention $\frac{30\,000}{5 \cdot 365}$ — 16,5 mg täglich Dies sind bei purinfreier Ernährung höchstens 10% der endogenen Uratquote Selbst eine massive Gicht kann also die Folge einer minimalen Unausgeglichenheit in der Harnsäurebilanz sein, die mit unseren Methoden nicht faßbar sein muß Berücksichtigt man weiter die normale Fähigkeit der Niere auch stärkere Vermehrungen der Purineinnahmen (Synthese oder Zufuhr) durch Mehrausfuhr auszugleichen so wird die Genese der Gicht noch merkwürdiger

Auf der Einnahmeseite der Harnsäurebilanz stehen die Bildung von Harnsäure aus im Körper synthetisierten Purinnucleotiden (endogene Uratquote) und die *Bildung von Harnsäure aus Purinen in der Nahrung* (exogene Uratquote) auf der Ausgabenseite *finden sich Harnsäureabbau und Harnsäureausscheidung*

Die Bestimmung der *endogenen Uratquote* durch purinfreie Kost ist bei der Gicht nicht zulässig da ein Teil der ausgeschiedenen Harnsäure aus Tophi stammen kann Versuche über den Einbau von ^{15}N Glycin in Harnsäure haben nur in einem Viertel der bis jetzt untersuchten Fälle eine vermehrte Uratbildung aus Glycin ergeben (S 547) Darüber hinaus hat THANNHAUSER (145) gezeigt daß die eigentlichen Vorläufer der Harnsäurebildung beim Menschen die Nucleotide im Serum Gichtkranker in normalen Mengen vorkommen (Tab 73, S 548) während sie bei der Hyperuricämie von Leukämiekranken vermehrt sind Auch dies spricht zunächst dafür daß die Purinsynthese bei vielen Gichtkranken normal verläuft eine Erhöhung der endogenen Uratquote also nicht die Ursache der Gicht ist Es gibt aber auch Gichtkranke

[illegible] as zu

es als

und

Reptilien eigenen Weges der Stickstoffausscheidung Dies ist eine reine Hypothese andere Hypothesen sind ebenso wahrscheinlich (und ebenso unbeweisbar) *z B die* Annahme vermehrter Inosinsäuresynthese die Annahme eines vermehrten Umsatzes der Purine in den Cofermenten usw Vermutlich kommt selbst bei den Gichtfällen mit erhöhter endogener Uratquote die vermehrte *Harnsäurebildung nur als zusätzlicher* pathogenetischer Faktor in Frage, da bei Krankheiten mit vermehrtem Zellumsatz [illegible] die in der Regel ebenfalls eine deutliche Vermeh[illegible] ...igen *Gicht nur selten auftritt Erst* bei massiver [illegible] ...st bei den uricotelen Vögeln nur durch sehr eiweißreiche Nahrung hervorrufen kann kann die Erhöhung der *endogenen* Uratquote als alleinige *Ursache der Gicht (Vogelgicht)* angesehen werden

Nach SCHOENHEIMER ist der Stoffwechselpool einer Substanz ihre Menge im Körper in den Pool fließt ständig neu gebildete Substanz nach aus dem Pool heraus geht die Substanz neue Reaktionen ein oder wird ausgeschieden Die Größe des Pools wird durch die Gabe kleiner Mengen markierter Substanz gemessen — je stärker deren Verdünnung durch nicht markierte Substanz desto größer der Pool Für die Entwicklung der Isotopentechnik in der Biochemie war der Poolbegriff von Bedeutung in der Praxis hat sich allerdings rasch gezeigt daß er für jeden Einzelfall modifiziert werden muß So auch bei der Gicht wo der Uratpool bei Berücksichtigung der Tophi offensichtlich viel größer ist (viele Gramm) als der durch Isotopen bestimmte (etwa zwei Gramm) Hier half man sich durch die Einführung des Begriffes des mischbaren (miscible) Pool worunter die Harnsäuremenge im Körper verstanden wird die sich mit injizierter Substanz mischt Diesem Begriff kommt keine Bedeutung zu über die simple Feststellung hinaus daß die Menge des gelösten Urats bei der Gicht erhöht ist eine Feststellung die auch ohne Isotopen getroffen wurde

Von großem biologischem Interesse ist die *Löslichkeit* der Harnsäure und der Urate in den Körperflüssigkeiten Für die Löslichkeit im Plasma ist bestimmend daß die Harnsäure bei pH 7 4 nur zu einem Prozent als freie Säure dagegen zu neunundneunzig Prozent als primäres Urat vorliegt Die Löslichkeit dieses Natriumurats hängt von seinem Löslichkeitsprodukt und der Natriumkonzentration im Plasma ab Unter *Berücksichtigung dieser Faktoren berechnet sich die Löslichkeit von Natriumurat im* Plasma zu 6 4 mg% Harnsäure (155) in hinreichender Übereinstimmung mit der Messung von GUDZENT (156) der 8 3 mg% lösen konnte Die physiologischerweise im Plasma vorkommende Uratmenge kann also ohne weiteres in echter Lösung sein Widersprechende ältere Versuche wurden statt mit Urat mit freier Harnsäure gemacht und sind deshalb bedeutungslos Die Argumente für die Existenz einer gebundenen Harnsäure sind ungenügend Untersucht man frisches Serum in entsprechenden Versuchen so zeigt sich daß die gesamte Uratmenge abdialysieren kann

Die Verhältnisse im Harn liegen komplizierter Harnsaure Salze haben die Fähigkeit übersättigte Lösungen von vielfacher Konzentration der echten Lösung zu bilden der als Salz vorliegende Anteil der Gesamtharnsäure zeigt dementsprechend eine geringere Tendenz auszufallen als die freie Säure Nach der für eine Säure geltenden Dissoziationsgleichung $\log \frac{\text{Salz}}{\text{Säure}} = \text{pH} - \text{pK}$ wobei pK eine Konstante darstellt nimmt der Anteil der Urate an der Gesamtharnsäure mit steigendem pH zu Nachdem die Ausfällung von Harnsäure vor allem durch die Konzentration der freien Säure bedingt ist folgt daß um so mehr Gesamtharnsäure in Lösung geht je mehr davon als Urat vorliegt je höher also das pH Löst man freie Harnsäure in Puffern von *verschiedenem pH so bilden sich auch tatsächlich übersättigte Uratlösungen deren* Konzentrationen mit zunehmendem pH ansteigen

Der frische Harn stellt meist eine übersättigte Uratlösung dar in der das Verhältnis von Harnsäure zu Urat durch das pH bestimmt wird Aus dieser Lösung fällt in Stunden bis Tagen Urat wieder aus (155) Die ausgefallenen Urate sind Mischungen der Kalium Ammonium und Natriumsalze

Die *Ausfällung* von Urat im frischen Harn und die *Steinbildung* sind von den beschriebenen Gesetzmäßigkeiten beherrscht so daß die Annahme besonderer Schutzkolloide die LICHTWITZ vertrat unnötig ist Meistens kann die Bildung von Uratconcrementen in den ableitenden Harnwegen durch einen oder mehrere der folgenden Mechanismen erklärt werden vermehrte Harnsäureausscheidung Bildung eines sau

der Testsubstanz, $U \cdot V$ Tatsachlich ist auch bei der Verwendung von C_{max} keine Aussage uber eine eventuelle Harnsaureretention zu erwarten Unter der Annahme, daß eine tagliche Harnsaureretention von 50 mg durch Mehrbildung bei normaler Ausscheidung zustande kommt, sei

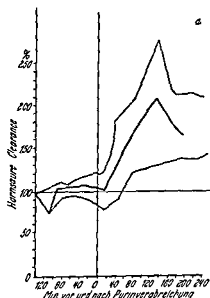
$$U \cdot V = P \cdot C_1$$

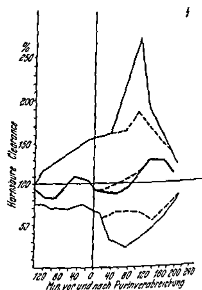
Unter der gegenteiligen Annahme, daß die Harnsaureretention durch verminderte Ausscheidung zustande kommt, ist

$$U \cdot V - 50\,\text{mg} = P \cdot C_2$$

Setzt man $U \cdot V = 500$ mg, dann ist C_2 etwa 10% kleiner als C_1 Angesichts einer normalen Clearance von 6—16 cm³ Plasma pro Minute kann diese Abweichung als nicht nachweisbar angesehen werden

Diese grundsatzliche Kritik an den vielzitierten Clearanceuntersuchungen bei Gicht enthält nicht die Annahme, daß die Clearance wahrend des ganzen Tages konstant sei So hat BRØCHNER-MORTENSEN beim Normalen, nicht aber beim Gichtkranken, nach Harnsaurebelastungen eine Zunahme der Clearance festgestellt (allerdings mit alter Methodik) (Abb 107) und LOFFLER und KOLLER haben einen Anstieg der Clearance nach dem Gichtanfall beobachtet





Durch die gleichzeitige Anwendung mehrerer Nierenfunktionsproben ist es moglich

seltener Heute ist die Gicht in den USA im Zunehmen (157) während sie in Europa selten geworden ist Infolge des neuerworbenen Wohlstandes wird sie vermutlich auch hierzulande wieder vermehrt auftreten

Im Wandel der Zeiten haben sich die Ansichten über die Entstehung der Gicht außerordentlich geändert In den ältesten Zeiten der griechischen Medizin glaubte man daß das Gehirn dem secretorische Eigenschaften zugeschrieben wurden, das gichtige Gift in den Körper abgebe Die spätere humoralpathologische Ansicht der Griechen sah in der Gicht eine Krankheit die durch eine falsche Zusammensetzung der Körperflüssigkeit verursacht sein sollte die Völlerei wurde für das Zustandekommen der Dyskrasie angeschuldigt Die gichtischen Zustände wurden sehr gut beobachtet und auch die Erblichkeit der Krankheit von CAELIUS AURELIANUS bereits beschrieben Im Mittelalter hat sich PARACELSUS mit der Gicht beschäftigt besonders mit dem Tartarus dessen schleimig zähig Wesen voll erdiger Salze wie höllisches Feuer brennt BOERHAAVE hielt die Gicht für eine ansteckende Krankheit, während seine Schüler VAN SWIETEN und DE HAEN meinten daß eine Dyspepsie die Ursache der fehlerhaften Säftemischung sei

Die wirklichen Fortschritte in der Kenntnis der Gicht beginnen im Jahre 1683 mit der ersten genauen klinischen Beschreibung im Tractatus de podagra et hydrope durch THOMAS SYDENHAM (1624—1689) der selbst lange an der Krankheit litt Einen weiteren neuen Gesichtspunkt brachte der schottische Arzt WILLIAM CULLEN (1710—1790) der als erster die Bedeutung der Konstitution lehrte, außerdem auch bereits annahm daß die in den Gichtknoten vorhandene Substanz nicht die Ursache sondern die Folge der Gicht sei The gout was the outcome of a peculiar bodily conformation Beinahe gleichzeitig entdeckte in Stralsund SCHEELE in Harnsteinen die Harnsäure (1776) und nur zwanzig Jahre später konnte WOLLASTON (1797) nachweisen daß die gichtischen Ablagerungen großenteils aus Harnsäure bestehen Damit war die Beziehung zwischen Harnsäure und Gicht erkannt Es verdient auch

Andererseits war auch damals bereits der Weg von der prinzipiellen Anerkennung bis zur Anwendung in pathogenetischen Überlegungen weit und so konnte sich auch die Beziehung zwischen Harnsäure und Gicht nicht durchsetzen Der bedeutende Anatom HENLE sah noch 1847 in den Harnsäureablagerungen etwas mehr Zufälliges Die endgültige Klärung brachte A B GARROD (158) der 1848 den Nachweis der vermehrten Harnsäure im Blute von Gichtkranken führte und darauf eine folgerichtige Theorie der Krankheit aufbaute Von diesem Forscher stammen auch weitere pathologische Untersuchungen selbst die Wirkung des Cholchicins hat er bereits untersucht

Pathologische Anatomie der Gicht

Der *Gelenktophus* die macroskopisch sichtbare Ablagerung von Natriumurat bildet sich meist erst nachdem mehrere Gichtanfälle über ein Gelenk hinweggezogen sind Anatomisch zeigt sich an der Knorpeloberfläche ein weißer Überzug von Urat, der sich im microskopischen Schnitt in das Knorpelinnere fortsetzt Merkwürdigerweise ist unterhalb des auf der Gelenkfläche abgelagerten Kristallüberzuges eine dünne Schicht zu beobachten die nahezu kristallfrei ist um dann in eine weitere Schicht überzugehen in der sich die Kristallnadeln ganz dicht absetzen Von hier aus strahlen die Uratablagerung nun in die Umgebung aus Reichen diese Ablagerungen in die Tiefe

hoher Konzentration ist sie unvermeidbar So kommt der Tophus zustande Sinkt die Uratkonzentration unter die Loslichkeitsgrenze, so gehen vorher *ausgefallene Urate* wieder in Losung Dieser Vorgang verlauft jedoch sehr langsam, wie die Beobachtungen bei energischer harnsauretreibender Therapie zeigen, bei der die Blutharnsaurewerte sich normalisieren konnen, auch wenn noch Tophi bestehen (Ergebnisse der Klinik nach denen in seltenen Fallen auch bei Kranken mit normaler Plasmaharnsaure Gichtanfalle vorkommen sollen, bedurfen der Nachprüfung mit neuen Harnsäurebestimmungsmethoden)

Zur Erklarung der *Pradilektion der Tophi fur Knorpelgewebe* hat THANNHAUSER die Vorstellung entwickelt, daß in den Gewebsspalten des Knorpels die Circulation der interstitiellen Flussigkeit mangelhaft ist und dadurch die Urate besonders leicht abgelagert werden konnen Aus dem gleichen Grund durfte dort die Wiederauflosung ausgefallter Urate bei Senkung des Blutspiegels unter die Loslichkeitsgrenze nur langsam vonstatten gehen Die Tatsache, daß die Tophusbildung auch an anderen Stellen vorkommt, an denen durch die Bauart des Gewebes (Sehnen, Sehnenscheiden usw) oder die Art der Beanspruchung (Schleimbeutel, periartikulare Subcutis usw) der interstitielle Saftstrom langsam lauft, spricht fur diese Auffassung Eine zusatzliche *histochemische Prädisposition der kollagen und mucopolysaccharidreichen Gewebe* zur Uratablagerung bei Hyperuricamie ist moglich Die extracellularen Räume der besser durchbluteten Bindegewebe werden nur in sehr seltenen schweren Fallen von der Uratausfallung betroffen Intracellulare Uratablagerungen kommen nicht vor

Die Prädisposition der Gelenkknorpel fur die Uratausfallung ist keine Besonderheit der primären Gicht, sondern besteht allgemein So kann auch die Hyperuricämie in *den Spatstadien der Niereninsuffizienz oder bei vermehrtem Zellumsatz* (Polycythämie) dort zu
cämie anderer
veränderungen
halb unwahrscheinlich

Die *Pathogenese des Gichtanfalles* kann noch nicht vollständig erklart werden Dem *ersten Anfall geht wahrscheinlich bereits eine symptomlose* Hyperuricamie voraus Der erste Anfall tritt gewöhnlich plotzlich auf Nach einigen Tagen verschwinden die Symptome wieder vollig Es ist nicht bekannt, welche chemischen oder histologischen Veranderungen wahrend des latenten Vorstadiums im Gelenk vor sich gehen Es ist

aus Lymphocyten und *Plasmazellen* Ähnliche Veranderungen, *daneben* auch konglomerate in vielkernigen Riesenzellen ergaben andere Falle von Anfallsgicht (160) Die kritische Betrachtung der auslosenden Momente des Gichtanfalles (Tab 74) *ergibt, daß sie eine vorubergehende* Erhohung der Plasmaharnsäure mit sich bringen konnen, von einigen Autoren wird sogar angegeben, daß sie kurz vor einem Anfall den Anstieg der Harnsaure beobachten konnten Dadurch kommt es zu vermehrter Harnsaureablagerung im Gewebe Überschreitet dieser Vorgang eine gewisse Geschwindigkeit, so kommt es zu einer akuten Arthritis und Periarthritis, d h zum *Anfall* Von ihm wird zuerst das Gelenk mit der raschesten Ablagerung betroffen Im Gegensatz zu dieser Erklarung der Anfallsgenese haben GUTMAN und YU die Ansicht geaußert daß nicht die Harnsäure, sondern einer ihrer *gefaßaktiven Vorlaufer fur* den Gichtanfall verantwortlich ist THANNHAUSER halt den Anfall fur eine lokale Überempfindlich

Die Einschmelzung von Knochensubstanz durch den Tophus führt zu geschwulstartigen Auftreibungen, Subluxationen, vollständigem Verkümmern einzelner Fingerglieder, so daß die Gichthand und der Gichtfuß grotesk aussehen können. Die früher als charakteristisch für die Gicht angenommene Seehundflossenstellung der Finger, die auf kapsulären Veränderungen der Phalangealgrundgelenke beruht, ist für die Arthritis urica nicht pathognomonisch.

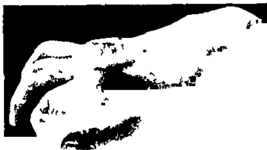


Abb. 101. *Rheumatismus nodosus*. Gelenkveränderungen, die sich bei einer 34jährigen Frau ohne Fieberschübe entwickelten. Röntgenologisch keine Knochenveränderungen.

Mit dem gichtischen Tophus können rheumatische Knoten im periartikulären Gewebe und auch in der Muskulatur verwechselt werden. Die Prädilektionsstellen dieser rheumatoiden Knoten (Rheumatismus nodosus) sind die Unterseite des Ellenbogens und der Handrücken (Abb. 101, 102). Sie fühlen sich wie ein Gichtknoten körnig und hart an, ihr Substrat ist aber nicht die Ablagerung von Harnsäure, sondern eine Nekrose das aufgefaserten kollagenen Gewebes mit starker proliferativer Zellvermehrung, die wallartig die fibröse Nekrose umgibt (Abb. 103). Knötchenartige Verdickungen an den Endphalangen, die besonders häufig bei Frauen im Klimakterium auftreten, sind als gichtige Tophi gedeutet worden. Diese Knoten, welche zuerst HEBERDEN beschrieben hat, haben mit der Arthritis urica nichts zu tun (Abb. 104). Die Heberdenschen Knoten können ohne andere arthritische Zeichen auftreten, sie kommen aber meist zugleich mit chronischer degenerativer Arthritis vor. Bei der *Calcinosis universalis* findet man ebenfalls Knoten, die mit Gichtknoten verwechselt werden können. Aus ihnen können sich weißliche Massen entleeren. Die mikroskopische Untersuchung zeigt aber keine Uratnadeln, sondern amorphe Calciumsalze, die sich in Salzsäure lösen und von Oxalsäure wieder gefällt werden. Häufig werden die Sehnenknoten, die aus Xanthomzellen in fibromatösem Gewebe bestehen und die ein Teilsymptom der familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose (S. 665) sind, mit Gichtknoten verwechselt. Serumuntersuchungen auf Gesamtcholesterin und Harnsäure weisen auf die richtige Diagnose.



Abb. 102. *Rheumatismus nodosus*. Allmähliche Entwicklung. Keine Knochenveränderungen, nur Zeichen periartikulärer und kapsulärer Prozesse.

Als Stigma der Gicht gilt der *Ohrtophus*, eine kleine weißliche Perle (Gichtperle), die meist am Helix der

nagend, bald druckend und einschnurend Der leidende Teil ist so empfindlich, daß er weder das Gewicht der Bettucher noch die Erschutterung des Bodens durch das Gehen einer Person im Zimmer ertragen kann Die Nacht ist peinlich, schlaflos und hochst unruhig Das Herumwerfen des Korpers hält ebenso an wie der Schmerz in den leidenden Teilen, der Kranke versucht vergebens, durch Lageveränderungen der Glieder und des ganzen Körpers eine Nachlassen des Schmerzes zu erreichen, dieses Nachlassen erfolgt erst am Morgen des nächsten Tages, denn soviel Zeit ist erforderlich zu der mäßigen Digestion der Materia peccans Der Kranke fuhlt plotzlich eine *leichte Remission, die er irrtumlich der letzten Lageveränderung zuschreibt*, darauf folgt eine milde Transpiration und Schlaf Beim Erwachen haben die Schmerzen nachgelassen, aber das leidende Gelenk ist geschwollen, während zunächst die sichtbare Geschwulst ihren Sitz nur in den Venen um das Gelenk gehabt hatte Wenn die Erzeugung der Gichtstoffe reichlich ist, dauert der Schmerz am nachsten Tag wohl auch die nächsten zwei Tage an, exacerbiert gegen Abend und remittiert gegen Morgen ' SYDENHAM fahrt fort „Einige Tage spater schwillt der andere Fuß an und leidet in gleicher Weise Der Schmerz in dem zweitbefallenen Fuß beschwichtigt das Leiden in dem zuerst befallenen Je heftiger der Schmerz in dem einen, desto voll*kommener der Nachlaß in dem anderen* Zuweilen ist am ersten Krankheitstag die Materia peccans so reichlich, daß der eine Fuß zu ihrer Ausscheidung nicht ausreicht, die Krankheit befallt dann beide Fuße mit gleicher Heftigkeit, doch gewohnlich einen nach dem anderen Nachdem sie beide Fuße befallen hat, werden die Anfalle sowohl hinsichtlich ihrer Eintrittszeit als ihrer Dauer unregelmäßig, eines nur ist konstant die Exacerbation der Schmerzen gegen Abend und ihre Remission gegen Morgen Nun bildet eine Reihe von leichteren Anfällen einen wahren Gichtanfall, der lang oder kurz ist, je nach dem Alter des Kranken Daß ein Anfall von zwei- bis dreimonatiger Dauer nur als ein Anfall zu betrachten sei, ist ein Irrtum, er ist eher eine Reihe *von leichteren Anfällen, von diesen ist jeder spätere milder als der vorhergehende*, so daß die Materia peccans allmahlich ausgeschieden wird und Genesung erfolgt Bei starken Konstitutionen, die noch weniger Anfalle bestanden haben, dauert ein Anfall nicht langer als 14 Tage, bei vorgeschrittenem Alter und geschwächter Konstitution kann er zwei Monate währen Im hohen Alter und bei Konstitutionen, welche durch frubere Gichtanfälle sehr heruntergekommen sind, kann die Krankheit *bis tief in den* Sommer hinein anhalten In den ersten 14 Tagen ist der Harn stark gefarbt, enthält viel Gries und liefert ein rotes Sediment Seine Menge beträgt weniger als den dritten Teil der vom Kranken genossenen Getranke Wahrend dieser Zeit ist der Unterleib verstopft Mangel an Appetit, allgemeines Frösteln gegen Abend, Mudigkeit und Wehegefuhl in den leidenden Teilen sind ständige Begleiter des Anfalles Wenn der Anfall schwindet, juckt der Fuß besonders zwischen den Zehen unerträglich, und die Haut des Fußes schuppt sich ab Kraft und Appetit kehren zuruck und zwar im geraden Verhältnis zur Heftigkeit der letzten Anfälle In demselben Verhältnis wird *die Frist bis zum nachsten Anfall länger oder kurzer sein* Wenn der Anfall heftig war, wird der nächste Anfall nicht eher als zu derselben Zeit im nächsten Jahre erscheinen "

Soweit SYDENHAM Der akute Anfall muß sich nicht immer durch Vorboten ankundigen Er kann auch plotzlich aus heiterem Himmel einsetzen So beschreibt THANNHAUSER den Fall eines 43 Jahre alten athletischen Patienten, der nie krank gewesen war Im Anschluß an ein großes Zechgelage fährt er nachts im Auto *ohne* jedes korperliche Unbehagen ab, verspurt während der Fahrt plotzlich einen bohrenden Schmerz in der großen Zehe, der sich bis zur Unerträglichkeit steigert, vor allem bei Erschutterungen des Autos Auch LICHTWITZ (165) vertritt den gleichen Stand



Abb. 105. *Gichtperlen am Helix und Anthelix*



Abb. 106. *Multiple Harnsäureablagerungen in der Ohrmuschel*

Ohrmuschel sitzt, aber auch an anderen Stellen der Ohrmuschel auftreten kann (Abb. 105, 106). Alle Tophi am Ohr sind auf ihrer Unterlage verschieblich und können dadurch von Mißbildungen des Ohrknorpels unterschieden werden. Ein Ohrtophus kann ohne Gefahr der Infektion zu diagnostischen Zwecken geöffnet werden. Die entleerte breiige Masse zeigt unter dem Mikroskop ein Gewirr von feinen büschelartig angeordneten Nadeln. Die Murexidprobe bestätigt, daß diese farblosen Nadeln aus Natriumurat bestehen. In den frühen Phasen der Krankheit ist der Tophus am Ohr selten. Es wurden aber Fälle beobachtet, in denen die Bildung subcutaner Tophi der manifesten Gicht um Jahre vorausgegangen ist.

Häufig treten Tophi in den Schleimbeuteln von Ellbogen, Knie und Achillessehne auf; in späteren Stadien sind subcutane Uratablagerungen an Fingern und Zehen rund um die befallenen Gelenke zu finden. In sehr bösartig verlaufenden Fällen greift die Tophusbildung auf andere Gewebe über; auch dabei werden grundsubstanzreiche Gewebe bevorzugt. Beschrieben sind Tophi in den Knorpeln der Nase, der Augenlider, der Gehörknöchel, des Kehlkopfes und der Epiglottis, in den Corpora cavernosa, dem Praeputium penis, der Cornea und den Scleren, selbst in Atheromen der Aorta, in Herzklappen und Myocard und in den Wänden der Bronchien werden sie beobachtet. Endlich kann, wie SYDENHAM vermerkte, der ganze Körper in einen Tophus verwandelt werden. Gelegentlich wird, von einem durchgebrochenen Gelenktophus ausgehend, das gesamte periartikuläre Gewebe einschließlich der Muskulatur so von Harnsäure durchsetzt, daß Amputationen notwendig werden.

Pathogenese der Gicht

Die Ablagerung von kristallinem harnsaurem Natrium in bestimmten Geweben ist das Kennzeichen der Gicht. Bei allen Kranken tritt früher oder später eine Hyperurikämie auf; in den Gichtgelenken sind Urate abgelagert, und auch an anderen Stellen des Körpers entstehen Tophi. Ausgangspunkt der pathophysiologischen Diskussion ist also die Feststellung, daß der Gesamtharnsäuregehalt des Körpers bei manifester Gicht erhöht, die Harnsäurebilanz also positiv ist.

Im Höhepunkt des Anfalles besteht *Fieber* bis zu 39° mit gleichzeitiger mäßiger Leucocytose, manchmal kommt es auch nur zu subfebrilen Temperaturen Die *Senkungsreaktion* ist meist erhöht, aber nicht so hoch wie bei der rheumatischen Arthritis, das Weltmannband ist verkürzt, andere Serumlabilitätsproben sind gelegentlich positiv Der *Harnsäuregehalt des Blutes* ist während des Anfalles fast immer hoch Verschiedentlich wird angegeben, daß unmittelbar vor dem Anfall die Bluthärnsäure ansteigt Die Harnsäurekonzentration im Harn kann selbst im hoch konzentrierten Fieberharn niedrig sein

Die *Dauer des akuten Gichtanfalles* ist ganz unbestimmt Gewöhnlich sagt man der Anfall dauere nur einige Tage Dies ist nur bedingt richtig Die akuten klinischen Erscheinungen gehen zwar in der Mehrzahl der Fälle nach einigen Tagen vollständig zurück, die schmerzhafte Entzündung kann jedoch länger bestehen und in wiederholten Exacerbationen fortdauern, bis eine zweckmäßige Therapie den Anfall beendet

Außer an Gelenken, Sehnenscheiden und Schleimbeuteln sollen anfallsweise gichtische Entzündungen auch als *Episkleritis* oder *Periphlebitis* vorkommen, jedoch nur gleichzeitig mit einem Gelenkanfall

Chronische Gicht

Heinrich Brugsch unterscheidet vier Stadien der Gicht, nämlich die asymptomatische Gichtanlage den akuten Gichtanfall, die interkritische Gicht und die polyartikuläre, chronische Gicht (157) Im ersten Stadium, d h vor dem ersten Anfall ist die Plasmaharnsäure vermutlich schon vermehrt (*familiäre Hyperuricämie* (S 5[illegible])) Die *interkritische Gicht* ist das symptomlose Intervall zwischen den Anfällen Die Länge dieses Intervalls nimmt von Anfall zu Anfall ab, und allmählich beginnt die chronische Gicht, mit zunächst noch deutlichen Anfällen, die Intervalle sind jedoch nicht mehr symptomfrei, und die Gelenkveränderungen schreiten fort Am Ende dieses Stadiums beherrscht die chronische Arthritis das Bild während die Anfälle keine wesentliche Rolle mehr spielen Diese Phase ist verhältnismäßig schmerzarm, zeigt dagegen die größten Gelenkveränderungen Die Krankheit schreitet nicht immer bis zur chronischen Phase fort *In manchen Fällen wiederholen sich die Gichtanfälle*, oft mit jahrelangen Pausen ohne daß es zur Erkrankung anderer Gelenke kommt, sichtbare Veränderungen brauchen hierbei nicht einmal am Großzehengelenk aufzutreten Die uniloculäre Form, das Podagra verläuft harmlos

Zieht die Gicht auch die übrigen Gelenke in Mitleidenschaft, dann können vor allem nach fortgeschrittenem Verlauf, die klinischen Erscheinungen dem chronischen Gelenkrheumatismus ähneln, eine Tatsache, die differentialdiagnostisch oft vergessen wird „Gout, a forgotten disease" (Pratt) Bei Gicht wie bei Gelenkrheumatismus verlaufen die einzelnen Schübe mit Schmerzen, Entzündungen und subfebrilen Temperaturen, doch geht bei der chronischen Gicht den einzelnen Schüben meist die Tophusbildung parallel, während bei Gelenkrheumatismus subcutane Knotenbildungen nur selten vorkommen Die sichtbare Tophusbildung kann aber auch [illegible]

[illegible]

Anfall die Ursache sein muß Hier steht dann das Bild der *deformierenden* [illegible] Gicht

Der *Einfluß* der *Nahrung* auf den Harnsäureumsatz wird verschieden beurteilt. Befunde von GUTMAN und YÜ (159) zeigen, daß in beinahe allen Fällen mit Hyperurikämie durch eine purinarme, fettarme und mäßig eiweißhaltige (50—45 g) Kost eine Senkung des Serumuratspiegels zu erreichen ist, und zwar im Mittel um 1,2 mg% in einzelnen Fällen um mehr als 3 mg%. Die Bedeutung der Zufuhr von Purinen für das Zustandekommen gichtischer Ablagerungen wird dementsprechend von den meisten Autoren anerkannt und der therapeutische Erfolg purinarmer Ernährung bei Gicht scheint diesen Zusammenhang zu beweisen. Bei manchen Kranken entsteht aber die Gicht, obwohl nie vermehrt Purine aufgenommen wurden; es gibt sogar Vegetarier mit Gicht. Nur selten kann durch purinfreie Kost ein normaler Serumuratspiegel erreicht werden. Diese Beobachtungen sprechen gegen die causale Bedeutung exogener Harnsäure für die Genese der Gicht. Es gibt aber, wie im Abschnitt über die Klinik näher ausgeführt wird, wenig Zweifel darüber, daß in vielen Fällen die Krankheit sich nur bei Wohlbeleibtheit äußert und bei Abmagerung bessert; diese Fälle, deren Krankheitsmanifestationen davon abhängen, ob die Kost purinreich ist, zeigen, daß die Vermehrung der exogenen Harnsäure einen zusätzlichen pathogenetischen Faktor darstellen kann.

Ein *Harnsäureabbau*, dessen Umfang die Harnsäurebilanz wesentlich beeinflussen könnte, kann beim Menschen nicht nachgewiesen werden (S. 548). Selbst eine Aufhebung des geringen Harnsäureabbaues würde die Harnsäureretention nicht erklären. Manche Autoren nehmen bei Gicht sogar eine Vermehrung des Harnsäureabbaues an.

Für das Gichtproblem kann die *Harnsäureausscheidung* im *Magendarmkanal* vernachlässigt werden. Dagegen spielen Fragen der *Ausscheidung im Harn* eine entscheidende Rolle.

Als Maß für die Fähigkeit der Niere, eine Substanz auszuscheiden, wird heute gewöhnlich die *Clearance* dieser Substanz angesehen. Die Werte der Harnsäureclearance weichen bei der Gicht nicht von den normalen ab, wie viele Autoren gezeigt haben (siehe LOEFFLER und KOLLER). Selbst bei fortgeschrittener Gicht mit beginnender Niereninsuffizienz, wenn andere Funktionen (Inulin- und Kreatinclearance, Phenolphthaleinausscheidung) bereits eindeutig gestört sind, kann die Harnsäureclearance noch normal sein. Man hat daraus den Schluß gezogen, daß eine Störung der Harnsäureausscheidung bei der Gicht nicht vorliegt. Dieser Schluß ist unzulässig.

Das Konzept der Clearance ist rein algebraisch folgendermaßen abgeleitet: Ist V das Harnvolumen in einer Zeiteinheit, U die Konzentration einer bestimmten Substanz im Harn und P die Konzentration derselben Substanz im Plasma, dann ist $U \cdot V = P \cdot C$, wobei C zunächst das Plasmavolumen angibt, in welchem die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Menge der Substanz $U \cdot V$ bei der Plasmakonzentration P enthalten ist. Die Gleichung sagt nichts darüber aus, ob die Substanz bei der Harnbereitung dem Plasmavolumen C entnommen wurde oder ob ein größeres Volumen nur teilweise von der Substanz befreit wurde. Die gewöhnlich gebrauchte Definition der Clearance, nach der C angibt, wieviel cm^3 Plasma in der Zeiteinheit durch die Niere völlig von der Substanz befreit werden, berücksichtigt diese Einschränkung nicht. In der Klinik ist die Clearance vor allem als Nierenfunktionsprobe gebräuchlich. Hier wird neben der eigentlichen Clearance (auch als C_{max} bezeichnet, $C_{max} = \frac{U \cdot V}{P}$) die Standardclearance $C_s = \frac{U \sqrt{V}}{P}$ verwendet. Diese Größe ist für Fragen der Bilanz offensichtlich unbrauchbar, denn sie enthält nicht die ausgeschiedene Menge

dieser Krankheit zu arteriosklerotischen *Prozessen gedeutet* werden, die sich an d Nieren als Nephrosklerose manifestiert Die Uratablagerungen und Pyelonephritiden entstehen sekundär

EBSTEIN (171) berichtete von Kranken, bei denen während des Lebens keine Gicht anfälle aufgetreten waren die aber bei der Sektion schwerste Nierenveränderungen mit Uratablagerungen aufwiesen Er nannte diese Fälle „primäre Nierengicht Es handelt sich aber um Uratablagerungen im durch nephritische Prozesse schwer geschädigten Gewebe Mit der primären konstitutionellen Gicht hat dies nichts zu tun

Der Zusammenhang zwischen Nephrolithiasis und Gicht war schon den ältesten Ärzten bekannt ERASMUS VON ROTTERDAM schrieb an THOMAS MORUS „Du hast Nierensteine und ich die Gicht, wir haben zwei Schwestern geheiratet Als später in den Gichtknoten und in den Harnconcrementen die gleiche Substanz, Harnsäure gefunden wurde schien die Beziehung beider Krankheiten gesichert Auch GARROD sah ätiologisch keine Verschiedenheit in den Uratablagerungen der ableitenden Harnwege und sonstiger Körperstellen desgleichen TROUSSEAU Diese Auffassung führte zur Aufstellung eines zusammenfassenden Krankheitsbildes der „harnsauren Diathese", unter der man Gicht und Steinbildung verstand Wenngleich die Bildung von Uratsteinen bei Gicht nicht selten vorkommt vor allem wohl bei Patienten mit vermehrter exogener oder endogener Uratquote, so wird doch jeder der beiden Prozesse häufiger allein beobachtet und in vielen Fällen von Uratsteinen kann nicht der geringste Hinweis auf Gicht gefunden werden Deshalb ist der Begriff der harnsauren Diathese abzulehnen Gelegentlich werden bei Gicht auch Oxalatsteine beobachtet Ob die früher oft beobachtete „gichtische Pyelitis und Cystitis die Ursache der Steinbildung darstellt ist zweifelhaft Uratsteine geben kaum einen Röntgenschatten und können auf Grund dieser Eigenschaft oft schon in situ als solche erkannt werden Als Therapie kommen neben der allgemein urologischen leichte Alkalinisierung und reichliche Wasserzufuhr in Frage

Unter der Sammelbezeichnung „*Arthritismus* wurde die Gicht mit gewissen Arten von Ekzem, Psoriasis Hypertonie, Migräne und Asthma bronchiale zusammengefaßt Auch LICHTWITZ bezeichnet, ohne das Wort Arthritismus zu gebrauchen die Gicht als Teil einer „Anfallsdiathese", die er in Anlehnung an WIDAL als allergisch ansah Von einigen Autoren (172) wird diese Ansicht heute noch festgehalten die klinische Erfahrung spricht dagegen Gewisse Symptomkomplexe werden in der

– keine Be

die Harn

len häuf

en Krank

t bestätigt

werden Ein ätiologischer Zusammenhang der Gicht mit Erkrankungen der Bindehaut, der Retina oder des Sehnerven ist mit Ausnahme der bereits erwähnten Episkleritis abzulehnen Zusammenhänge mit dem Nervensystem besonders auch die „gichtische Neuralgie werden heute von den meisten Autoren nicht mehr anerkannt

UMBER (173) berichtet daß er bei fünfzehn von 278 Gichtkranken gleichzeitig Diabetes feststellte Die Gründe für dieses Zusammentreffen sind unklar Mehrmals wurde die Auslösung eines tödlichen diabetischen Comas durch einen Gichtanfall beobachtet Die Kombination der Gicht mit Fettsucht ist häufig da reichliche Nahrungszufuhr in vielen Fällen die Voraussetzung zum Manifestwerden der Gicht ist

die bei Gicht erhöhte Plasmaharnsäure eine Folge vermehrter Uratresorption sei, wegen der Variationsbreite der normalen Rückresorptionsrate nicht experimentell prüfbar ist (Der Dalmatiner Hund kann Harnsäure nicht rückresorbieren Hätten die Primaten im Zug der Entwicklung nicht nur die Uricase, sondern auch die Fähigkeit zur Harnsäurerückresorption verloren, so gäbe es keine menschliche Gicht, der Harnsäurespiegel betrüge nämlich nur 0,32 mg% (64)) BRØCHNER MORTENSEN legt weitere Daten dahin aus, daß Harnsäure eine Schwellensubstanz ist, deren Ausscheidungsschwelle bei einem Serumspiegel von 4—5 mg% liegt, das ist bei der von ihm verwendeten Methode etwas mehr als die Hälfte des normalen Gehaltes Berücksichtigt man, daß es Gichtfälle mit normaler Purinsynthese und Fälle mit normaler Purinzufuhr gibt, eine Erhöhung der endogenen oder exogenen Harnsäurequote also nicht die Ur [illegible]

die bis jetzt durchgeführten nierenphysiologischen Untersuchungen bilden, wie erörtert, kein Gegenargument

In der letzten Zeit sind mehrere Krankheiten beschrieben worden, denen hereditäre Störungen der Tubulusfunktion zugrunde liegen Hier dürfte auch die Gichtanlage, die familiäre Hyperuricämie die erblich ist, einzureihen sein In der Regel kommt es, solange die Harnsäurebildung niedrig ist nur selten zur manifesten Gicht, nimmt die Uratsynthese zu, so wird Harnsäure retiniert, und wenn eine hinreichende Menge im Körper abgelagert ist, treten die Symptome der Gicht auf Dabei ist es prinzipiell gleichgültig, ob die vermehrt gebildete Harnsäure aus den Purinen der Nahrung, aus vermehrtem Kernzerfall bei vermehrter Blutbildung oder aus den noch unerforschten, in den erwähnten Isotopenversuchen festgestellten Stoffwechselvorgängen stammen

Um eine zuverlässig *renale Hyperuricämie* handelt es sich bei den Spätstadien der Niereninsuffizienz Zwar bleibt die Harnsäureclearance bei allen Arten von Niereninsuffizienzen häufiger normal als die Ausscheidung anderer stickstoffhaltiger, harnpflichtiger Substanzen, sinkt die Clearance aber so kommt es rasch zu Harnsäureretention HOLBROOK und HASKINS (162) fanden in einer Serie von 87 Nephritisfällen in 30% eine Harnsäurevermehrung, verglichen mit einer Vermehrung des Bluthamstoffes in 86% Zu manifester sekundärer Gicht führt die chronische Niereninsuffizienz selbst bei Harnsäureretention nur selten, wenn auch von verschiedenen Autoren in 20—50% aller Schrumpfnieren Uratablagerungen in den Gelenken gelegentlich auch in der Niere selber, gefunden wurden (163)

Die Zunahme der Harnsäure im Körper äußert sich zunächst in einem Anstieg der [illegible]

eine bestimmte Höhe, die nach GUDZENT bei 8,3 mg% liegt (S 551), so ist die Lösung mit Urat übersättigt Das gleiche gilt für die extracellulare Flüssigkeit, durch Besonderheiten der chemischen Zusammensetzung mag die Löslichkeit in der interstitiellen Flüssigkeit mancher Gewebe niedriger liegen

Während man im allgemeinen annehmen darf, daß übersättigte Lösungen von Harnsäure im Blut auf Grund der hohen Eiweißkonzentration stabil bleiben, ist es wahrscheinlich, daß die Urate im Interstitium nach Überschreiten der Löslichkeitsgrenze ausfallen *Die Ausfallung* mag eine gewisse Zeit dauern, *bei andauernder*

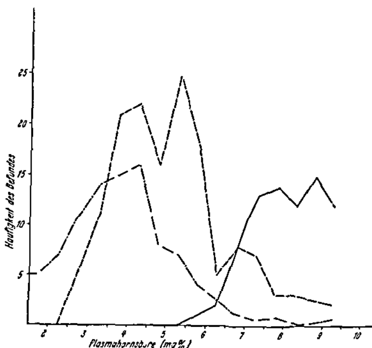


Abb. 108. *Die Höhe der Plasmaharnsäure bei Gichtpatienten* ———, *Verwandten von Gichtpatienten* — — — *und einer allgemeinen Krankenhausbelegschaft* — · — · — mit Ausschluß der Niereninsuffizienzen. In der allgemeinen Krankenhausbelegschaft fanden sich unter 927 Analysen 34 mit Werten über 6,5 mg% (nach BENEDICT). Davon betrafen 16 cardial Dekompensierte, 8 maligne Tumoren oder Leukämien, 4 Anämien, 2 Pneumonien, 1 Diabetes, bei 3 weiteren Patienten waren die Harnsäurewerte nur gering erhöht (weniger als 6,8 mg%) und später normal. Abszisse: Plasmaharnsäure in mg%. Ordinate: Zahl der Fälle. Das Häufigkeitspolygon für die allgemeine Krankenhausbelegschaft ist auf ein Zehntel seiner Höhe reduziert. (Nach Daten von STECHER.)

Existenz einer sekundären Gicht überhaupt in Abrede und sieht das Zusammentreffen einer Nierenkrankheit mit Anfallsgicht, sofern die Niereninsuffizienz nicht gichtischer Natur ist, für zufällig an.

Noch seltener als die Gicht bei Niereninsuffizienz ist die von THANNHAUSER ebenfalls der sekundären Gicht zugerechnete Gicht bei *Bleivergiftung*. Gehäuft beobachtet wurde die Bleigicht bei der sogenannten „Devonshire colic", bei der die Bleivergiftung durch den Genuß von in Bleigefäßen vergorenem Apfelwein zustande kam. GARROD gibt an, daß unter seinen 51 Gichtkranken 16 Maler und Bleiarbeiter waren. Heute ist die Bleigicht so selten, daß sie in den deutschen gewerbehygienischen Merkblättern nicht mehr erwähnt wird. Die Zusammenhänge sind deshalb wohl kaum mehr zu klären. Eine durch den Plumbismus hervorgerufene Nierenschädigung kommt als Ursache in Frage. Vielleicht spielt das Blei lediglich eine auslösende Rolle, wie ja auch Quecksilber (Salyrgan) Gichtanfälle auslösen kann.

Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose der Gicht ist einfach, wenn subcutane Tophi (S. 554, 555) und röntgenmanifeste Knochenveränderungen bestehen. Auch beim klassischen Befall der Großzehe (Podagra) wird die Diagnose gewöhnlich leicht gestellt. Tophi sind in der Regel aber Späterscheinungen und das Podagra kommt nur in etwa 70% der Fälle vor

Tabelle 74 *Auslosende Mechanismen fur den Gichtanfall*

a) Vermehrte Purinzufuhr
   Festessen Schlemmereien Feiertage Kongresse Jagd und Fischtouren
b) Verminderte Harnsaureausscheidung
   Ketogene Kostformen (Fettmahlzeiten) Milchsaure Benzoesaure Phenylessigsaure (HENCH)
c) Vermehrte Uratbildung
   Zellzerfall oder Zellmauserung Transfusionen Pneumonie im Losungsstadium Rontgenbehandlung von Leukamien und Carcinomen Anamien wahrend der Regeneration (parallel der Reticulocytenzahl Wirkung von Leberextrakt) Operationsnachperiode
d) Vermehrte Uratbildung durch den Adrenalin oder ACTH Mechanismus
   Infekte Operationen seelische Belastung ungewohnte korperliche Anstrengung Traumen außerdem einige Punkte unter a)
e) Auslosender Mechanismus unbekannt
   Salyrgan (Bindung von SH Gruppen?) Ergotamin Thiamin Insulin Decholin Alkohol (Anderung der Purinresorption?)

keitsreaktion bei der die Harnsäure aber auch andere exogene Stoffe (aus der Nahrung besonders auch Alkohol) oder lokales Trauma eine auslosende Rolle spielen

Das *Abklingen des* unbehandelten *Anfalles* entspricht mehr oder weniger dem jeder Arthritis Begunstigt wird es durch die wahrend des Anfalles meist freiwillig reduzierte Purinzufuhr und eine Harnsaureflut d h eine Mehrausscheidung von Harnsaure im Gefolge des Anfalles Die Harnsaureflut durfte auch dafur verantwortlich sein daß der Anfall in den meisten Fallen nicht auf andere Gelenke ubergeht

Die Begriffe Uratohistechie Harnsaurediathese Abartung des Mesenchyms mangelnder Kolloidschutz Gicht als allergisches Geschehen ,Gicht als Manifestation des Arthritismus Gicht als Teil einer Anfallsdiathese haben in alten Gichtkonzepten eine Rolle gespielt Sie sollten nicht mehr gebraucht werden da sie weder denknotwendig noch experimentell prufbar sind Dem Verstandnis der Gicht haben sie nur geschadet

Gichtanfall

Den akuten Gichtanfall hat SYDENHAM fur alle Zeiten mustergultig beschrieben (164) Gegen Ende Januar oder zu Anfang Februar tritt der Anfall auf Die Vorboten

morgens wird er durch einen heftigen Schmerz in der großen Zehe geweckt Schmerzen in Rist Ferse und Knochel sind seltener Der Schmerz gleicht dem einer Verrenkung und doch fuhlen sich die leidenden Teile, wie wenn kaltes Wasser auf sie ge

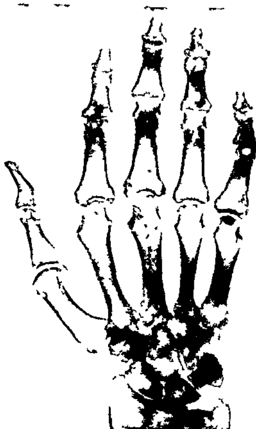


Abb. 109 b. *Röntgenbild von Knochentophi*. Gichttophi an den Fingergelenken, an den Basen der Ossa metacarpi und in den distalen Ossa carpi der rechten Hand. 52jähriger Mann.

mitunter mit einer etwas kalkreicheren Schicht gegen den übrigen Knochen abgrenzen, doch ist die Hypercalcination *um den Knochentophus* herum nicht regelmäßig vorhanden. Oft geht die durch den Knochentophus verursachte Einschmelzung auch diffus in den normalen Knochen über. Blasige *Auftreibungen* an den Phalangealköpfen kommen vor. Von anderen Veränderungen des Knochens, die differentialdiagnostisch zu erwägen sind, müssen in erster Linie *die multiplen Myelome*, die Cysten bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata und die Knochenlues genannt werden. Auch parasitäre Cysten und Cystenbildung bei Arthritis deformans können mit gichtischen Cysten verwechselt werden. Isoliert auftretende Knochencysten kommen als Zufallsbefund an den Handwurzelknochen und an den Phalangen vor. Bei der primär chronischen Arthritis und bei Sarcoidose werden Knochenerosionen beobachtet, diese nicht urathaltigen Läsionen sind immer von geringem Umfang, so daß ausgedehntere Prozesse zuverlässig für Gicht sprechen. Ist ein Gelenk durch den Krankheitsprozeß *zerstört*, so ist das Röntgenbild *unspezifisch*. Meist herrscht zwar die *destruktive* Reaktion vor, bewirkt das Urat am Knochen aber eine entzündliche Reaktion, so kann es zu bindegewebigen und knöchernen Ankylosierungen kommen.

Die schweren Schädigungsmöglichkeiten des Organismus durch die Gicht machen die Frühdiagnose wichtig. Zu entscheiden, ob ein starker Schmerzanfall in einem *atypischen Gelenk gichtischer oder nichtgichtischer Genese war, gelingt auch* wenn Tophi fehlen und ein zuverlässiges klinisches Labor nicht zur Hand ist, mit ausreichender Sicherheit mit Hilfe einer sorgfältigen *Anamnese*. Folgende Eigenheiten der Gicht gestatten dies: Beginn des Anfalles nach Mitternacht oder am Morgen. Bevorzugung eines distalen Gelenkes, völlige Remissionen zwischen den ersten Anfällen. *Erkrankungsalter meist höher als das fünfunddreißigste Lebensjahr*, vorwiegender Befall von Männern. Sind auslösende Ursachen zu erkennen, so sind diese (Tab. 74, S. 563) meist für die Gicht typisch. Das purpurrote Aussehen der warmen trockenen Haut über dem Gichtgelenk unterscheidet sich von der feuchtkalten lividen *Haut* der chronischen Arthritis, auch Desquamation und Pruritus nach dem Anfall sprechen für Gicht. Zur Diagnose der postoperativen Gicht gehört das Auftreten in der ersten Woche nach der Operation. Die traumatische Gicht tritt nach einem kurzen Intervall auf, befällt auch nicht direkt am Trauma beteiligte Gelenke und hängt

punkt, indem er den Beginn aus voller, robuster Gesundheit sowie den Zusammenhang mit auslosenden Faktoren, Kalte, gutes Essen, Alkohol, betont Als weitere auslosende Faktoren eines Anfalles kommen außerdem Traumen, die den Fuß betreffen, sowie vermehrte endogene Harnsaurebildung (wie bei der Losung einer Pneumonie) in Frage Auch Aufregungen sowie die Ausschwemmung cardialer Ödeme können Anfälle herbeifuhren Eine Zusammenstellung dieser Faktoren wurde bereits gegeben (Tab 74)

Der *erste Anfall*, der meist erst nach dem 35 Lebensjahr eintritt, aber auch bei Jugendlichen auftreten kann, befallt zwar vorwiegend des Grundgelenk einer Groß zehe, nicht selten aber auch andere Gelenke (Tab 75) In den USA wird eine sogenannte *polyarthritische Gicht* beobachtet, bei welcher der erste Anfall nicht selten mehrere Gelenke gleichzeitig befallt Sie kommt bei Italienern vor, deren vorwiegend vegetarische Kostform auf reichlich Fleischgenuß umgestellt wurde

Tabelle 75 *Haufigkeit des Befalles verschiedener Gelenke durch den ersten Gichtanfall* (nach der Literatur zusammengestellt)

Gelenk	Haufigkeit in Prozenten
Großzehe, Grundgelenk	49—80
Sprunggelenk und Fußwurzel zusammen	10—30
Knie	sehr selten —10
Fingergelenke	3—7
Handgelenke	4—6
Gelenke der kleinen Zehen	5
Schulter, Hufte, Ellbogen	je 0—3

Das *Aussehen* des akut befallenen gichtischen Gelenkes ähnelt dem einer Phlegmone oder einer septischen Gelenkentzundung, doch ist bei der gichtischen Entzundung die Farbe der Haut nicht hellrot, sondern meist purpurrot bis livide verfarbt Die Rotung ist unscharf begrenzt und zeigt im Gegensatz zur Phlegmone keine Beziehung zu den Lymphgefäßen Die Haut ist prall gespannt, gelegentlich mit Ekchymosen, dunn und trocken Chirurgische Behandlung in diesem Stadium kommt vor Nach dem Anfall schilfert die Haut unter Jucken ab, meistens noch während die Entzundung besteht Gleichzeitig bildet sich am Nagel eine tiefe Kerbe aus, so daß manchmal an den Zwischenräumen der Kerben die Zeitabstände der Anfalle gemessen werden konnen Oft wird der Nagel auch bruchig und geht ab

Bei *spateren Anfallen* konnen die verschiedensten Gelenke und Sehnenscheiden befallen sein Während das primär befallene Gelenk nach mehreren Gichtanfallen nicht mehr mit einer akuten Entzundung reagiert, macht die Harnsäureablagerung bei jedem Anfall Fortschritte Frisch befallene Gelenke zeigen immer die Symptome des akuten Anfalles Gelegentlich konnen nach vielen Jahren die primar befallenen Gelenke wieder Zeichen des akuten Anfalles bieten Alle Gelenke, auch die Wirbelgelenke, die Sternoclaviculargelenke und die Kiefergelenke, konnen gichtisch erkranken [illegible]

teilen der Endphalangen der Finger kommen Anfälle vor Hier sind dann später uratische Ablagerungen in Form kleiner Tophi zu erkennen (Abb 100, S 554)

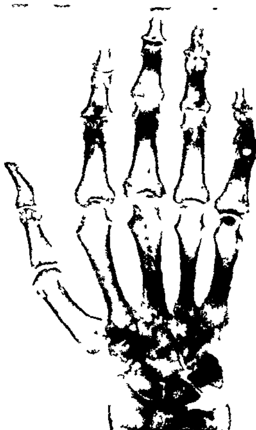


Abb 109b *Rontgenbild von Knochentophi*
Gichttophi an den Fingergelenken an den Basen *der Ossa metacarpi und in den distalen Ossa* carpi der rechten Hand 52jahriger Mann

mitunter mit einer etwas kalkreicheren Schicht gegen den ubrigen Knochen abgrenzen doch ist die Hypercalcination um den Knochentophus herum nicht regelmaßig vorhanden Oft geht die durch den Knochentophus verursachte Einschmelzung auch diffus in den normalen Knochen uber Blasige Auftreibungen an den Phalangealkopfen kommen vor Von anderen Veranderungen des Knochens, die differentialdiagnostisch zu erwagen sind mussen in erster Linie die multiplen Myelome die Cysten bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata und die Knochenlues genannt werden Auch parasitare Cysten und Cystenbildung bei Arthritis deformans konnen mit gichtischen Cysten verwechselt werden Isoliert auftretende Knochencysten kommen als Zufallsbefund an den Handwurzelknochen und an den Phalangen vor *Bei der primär chronischen Arthritis und bei Sarcoide* werden Knochenerosionen beobachtet diese nicht urathaltigen Lasionen sind immer von geringem Umfang *so daß ausgedehntere Prozesse* zuverlassig fur Gicht sprechen Ist ein Gelenk durch den Krankheitsprozeß zerstort so ist das Rontgenbild unspezifisch Meist herrscht zwar die destruktive Reaktion vor bewirkt das Urat am Knochen aber eine entzundliche Reaktion so *kann es zu bindegewebigen und knochernen Ankylosierungen kommen*

Die schweren Schadigungsmoglichkeiten des Organismus durch die Gicht machen die Fruhdiagnose wichtig Zu entscheiden ob ein starker Schmerzanfall in einem atypischen Gelenk gichtischer oder nichtgichtischer Genese war gelingt auch wenn Tophi fehlen und ein zuverlassiges klinisches Labor nicht zur Hand ist mit ausreichender Sicherheit mit Hilfe einer sorgfaltigen *Anamnese* Folgende Eigenheiten der Gicht gestatten dies Beginn des Anfalles nach Mitternacht oder am Morgen Bevorzugung eines distalen Gelenkes vollige Remissionen zwischen den ersten Anfallen Erkrankungsalter meist hoher als das funfunddreißigste Lebensjahr vorwiegender Befall von Mannern Sind auslosende Ursachen zu erkennen so sind diese (Tab 74 S 563) meist fur die Gicht typisch Das purpurrote Aussehen der warmen trockenen Haut uber dem Gichtgelenk unterscheidet sich von der feuchtkalten lividen Haut der chronischen Arthritis auch Desquamation und Pruritus nach dem Anfall sprechen fur Gicht Zur Diagnose der postoperativen Gicht gehort das Auftreten in der ersten Woche nach der Operation Die traumatische Gicht tritt nach einem kurzen *Intervall auf befallt auch nicht direkt am Trauma beteiligte Gelenke* und hangt

Die Vielfältigkeit der gichtischen Arthritis ist bemerkenswert Die frühen Stadien der Krankheit werden um so rascher durchlaufen, je jünger der Patient bei Beginn der Krankheit ist TALBOTT (166) beschrieb einen Fall, der im Alter von sechs Jahren begann Gelegentlich bestehen schon zur Zeit des ersten Anfalles röntgenmanifeste Veränderungen am Knochen, manchmal scheint auch die Gichtniere gleichzeitig mit den ersten Anfällen aufzutreten Subluxation der beiden obersten Wirbel durch tophische Erweichung (23jähriger Mann, Bluthamsäure 17 mg%) und Querschnittslähmung durch einen in den Wirbelkanal durchgebrochenen Tophus in Höhe des zwölften Brustwirbels sind beschrieben

Gelegentlich kommen bei der chronischen Gicht geringe Temperaturerhöhungen im Zusammenhang mit Anfällen vor, das Blutbild ist meist normal, ebenfalls die Serumelektrophorese In seltenen Fällen findet man Veränderungen der γ Globuline Die Leberfunktionsproben sind normal (167), WOLFSON (168) fand eine niedere Ausscheidung von 17 Ketosteroiden

Die Lebensaussichten der Gichtkranken sind in den meisten Fällen durch Gefäß und Nierenschäden bestimmt, Urämie ist die häufigste Todesursache

Komplikationen, Folgekrankheiten und atypische Gichtformen

Als Komplikationen der akuten Gichtanfälle gelten *Phlebitis und Episkleritis* Eine venöse Stase rund um das entzündete Gelenk wird in Form deutlich gefüllter Venen und purpurroter Hautfärbung immer beobachtet Früher war die gichtische Phlebitis anscheinend häufiger als heute, da sie in alten Gichtbüchern ausführlich abgehandelt wird Vielleicht war sie die Folge unsachgemäßer Behandlung Die Episkleritis wird nur sehr selten beobachtet

Die wichtigsten Folgekrankheiten der Gicht entstehen durch *frühzeitige Degeneration des Gefäßsystems* mit Neigung zu Schlaganfall, Herzinfarkt oder arteriolosklerotischer Schrumpfniere Ausfällung von freier Harnsäure (gelb gefärbt durch die Farbstoffe des Harns) führt zu Concrementen der ableitenden Harnwege, durch Natriumuratablagerungen (weiß) in nekrotisierenden Teilen des Nierengewebes entsteht die Gichtniere" Die Art der Zusammenhänge zwischen Gefäßveränderungen und Gicht ist unklar, ein direkter pathogenetischer Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Hyperuricämie scheint nicht zu bestehen Im Gefolge der Gefäßveränderungen kommt es zum „Gichtherz", d h zu Myocardschäden Man hat auch Uratablagerungen im Myocard beobachtet Die bei schweren Anfällen auftretenden Sensationen, Beklemmungen, Herzklopfen und Extrasystolie, sind wohl die Folge der mit dem Anfall verbundenen Aufregung

Die *Gichtnephritis* und die *Nierenkolik* kommen in 30% aller Fälle mit fortgeschrittener Gicht vor HENCH (169) stellt deshalb fest, daß „Fälle akuter oder chronischer Arthritis mit Nierenkolik oder Nephritis gichtverdächtig" sind Einige Autoren geben aber an daß gelegentlich einmal eine Nierenschädigung der Gicht vorausgeht In solchen Fällen kann an eine sekundäre Gicht bei chronischer Nephropathie (S 569) gedacht werden In der Regel bildet sich die Gichtniere erst viele Jahre nach Beginn der Krankheit aus Die mit Albuminurie, Cylindrurie und Harnstoffretention beginnende Niereninsuffizienz nimmt den Verlauf einer arteriolosklerotischen Schrumpfniere, auch pathologisch anatomisch werden Gefäßveränderungen gefunden (170), daneben Uratablagerungen in den Sammelröhrchen Pyelonephritische Veränderungen kommen ebenfalls vor Eine eindeutig typische Gichtniere gibt es nicht Die Pathogenese des Nierenschadens bei der Gicht muß aus der Neigung

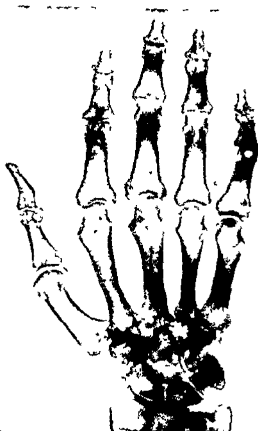


Abb 109 b *Röntgenbild von Knochentophi* Gichttophi an den Fingergelenken, an den Basen der Ossa metacarpi und in den distalen Ossa carpi der rechten Hand 52jähriger Mann

mitunter mit einer etwas kalkreicheren Schicht gegen den übrigen Knochen abgrenzen, doch ist die Hypercalcination um den Knochentophus herum nicht regelmäßig vorhanden Oft geht die durch den Knochentophus verursachte Einschmelzung auch diffus in den normalen Knochen über Blasige Auftreibungen an den Phalangealköpfen kommen vor Von anderen Veränderungen des Knochens, die differentialdiagnostisch zu erwägen sind, müssen in erster Linie die multiplen Myelome die Cysten bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata und die Knochenlues genannt werden Auch parasitäre Cysten und Cystenbildung bei Arthritis deformans können mit gichtischen Cysten verwechselt werden Isoliert auftretende Knochencysten kommen als Zufallsbefund an den Handwurzelknochen und an den Phalangen vor Bei der primär chronischen Arthritis und bei Sarcoidose werden Knochenerosionen beobachtet, diese nicht urathaltigen Läsionen sind immer von geringem Umfang so daß ausgedehntere Prozesse zuverlässig für Gicht sprechen Ist ein Gelenk durch den Krankheitsprozeß zerstört, so ist das Röntgenbild unspezifisch Meist herrscht zwar die destruktive Reaktion vor, bewirkt das Urat am Knochen aber eine entzündliche Reaktion so kann es zu bindegewebigen und knöchernen Ankylosierungen kommen

Die schweren Schädigungsmöglichkeiten des Organismus durch die Gicht machen die Frühdiagnose wichtig Zu entscheiden, ob ein starker Schmerzanfall in einem atypischen Gelenk gichtischer oder nichtgichtischer Genese war, gelingt, auch wenn Tophi fehlen und ein zuverlässiges klinisches Labor nicht zur Hand ist, mit ausreichender Sicherheit mit Hilfe einer sorgfältigen *Anamnese* Folgende Eigenheiten der Gicht gestatten dies Beginn des Anfalles nach Mitternacht oder am Morgen Bevorzugung eines distalen Gelenkes, völlige Remissionen zwischen den ersten Anfällen Erkrankungsalter meist höher als das fünfunddreißigste Lebensjahr, vorwiegender Befall von Männern Sind auslösende Ursachen zu erkennen, so sind diese (Tab 74 S 563) meist für die Gicht typisch Das purpurrote Aussehen der warmen trockenen Haut über dem Gichtgelenk unterscheidet sich von der feuchtkalten lividen Haut der chronischen Arthritis, auch Desquamation und Pruritus nach dem Anfall sprechen für Gicht Zur Diagnose der postoperativen Gicht gehört das Auftreten in der ersten Woche nach der Operation Die traumatische Gicht tritt nach einem kurzen Intervall auf, befällt auch nicht direkt am Trauma beteiligte Gelenke und hängt

Konstitutionelle Faktoren

Die meisten alten Autoren sind sich über den typischen Habitus der Gichtkranken einig: Pykniker mit Lebensfreude. So schreibt SYDENHAM von einem „vollen, feuchten und weichen Körper“ und „ausgezeichneter Lebenskraft“, CULLEN von „choleric sanguine temperament“, GARROD von „robust and large body, large head, a full and corpulent habitus“, und auch LICHTWITZ (165) spricht sich in dieser Richtung aus.

Das Bild der Gicht wird von Persönlichkeit und Charakter in bemerkenswerter Weise gefärbt. Keine andere Krankheit besitzt eine solche Vorliebe für bedeutende Männer. In unserem eigenen Beruf sind es — um nur einige zu nennen — SYDENHAM, HARVEY, LINNÉ, WIDAL. Unter den Männern der reinen Naturwissenschaften findet man LEIBNIZ und NEWTON und unter den historischen Persönlichkeiten WALLENSTEIN, CONDÉ, FOX, die beiden PITT und viele andere. CHARCOT sagt, daß die hervorragendsten Staatsmänner Opfer der Gicht werden. Diese Situation hat sich sehr geändert. Die Pykniker haben an Zahl und noch mehr an Einfluß verloren. An Stelle der geraden, aufrechten, einfachen und humorvollen Typen finden wir den gespannten, ziemlich nervösen und im wesentlichen asthenischen Diplomaten, dessen körperliche und seelische Verfassung wenig Anlage zu Gicht zeigt. Die Menschheitsgeschichte hängt, wie man sehen kann, mit der Geschichte der Gicht zusammen. Man fragt sich unwillkürlich, ob hier ein Wechsel in der Konstitution der führenden Männer stattgefunden hat oder ob nicht die Änderung des Lebensstiles während des neunzehnten Jahrhunderts (CHARCOT bemerkte eine Abnahme der Gicht bereits 1881) zu einer Abwendung von allzureichlichen Tafelfreuden geführt hat.

Obwohl es also zweifelhaft ist, ob äußere körperliche Merkmale für die Gicht dis

(15—25%) Hyperuricämie ohne Gelenkmanifestation haben. STECHER (174) und seine Mitarbeiter postulieren deshalb eine „*familiäre Hyperuricämie*“, der sowohl eine asymptomatische Form als auch die manifeste Gicht angehören (Abb. 108, S. 570). Die Untersuchungen über die genetischen Mechanismen machen es wahrscheinlich, daß ein dominantes Gen vererbt wird, das bei Männern in etwa 85% der Erbfälle, beim weiblichen Geschlecht in etwa 12% zur Wirkung kommt. Diese Beobachtung stimmt

festwerden der Krankheit eine wichtige Rolle spielen.

Sekundäre Gicht

Die sekundäre Gicht entsteht nach THANNHAUSER infolge einer schweren, anatomisch sichtbaren *Nierenkrankheit*. Das Primäre ist hier nicht die Gicht, sondern die

Erklärung für die Seltenheit echter gichtischer Anfälle bei diesen Kranken mit Niereninsuffizienz und nachweisbarer Harnsäureretention steht aus. TALBOTT stellt die

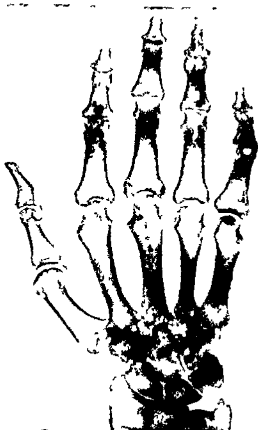


Abb 109b *Röntgenbild von Knochentophi* Gichttophi an den Fingergelenken an den Basen der Ossa metacarpi und in den distalen Ossa carpi der rechten Hand 52jähriger Mann

mitunter mit einer etwas kalkreicheren Schicht gegen den übrigen Knochen abgrenzen, doch ist die *Hypercalcination* um den Knochentophus herum nicht regelmäßig vorhanden Oft geht die durch den Knochentophus verursachte Einschmelzung auch diffus in den normalen Knochen über Blasige Auftreibungen an den Phalangealköpfen kommen vor Von anderen Veränderungen des Knochens, die differentialdiagnostisch zu erwägen sind, müssen in erster Linie die multiplen Myelome die Cysten bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata und die Knochenlues genannt werden Auch parasitäre Cysten und Cystenbildung bei Arthritis deformans können mit gichtischen Cysten verwechselt werden Isoliert auftretende Knochencysten kommen als Zufallsbefund an den Handwurzelknochen und an den Phalangen vor Bei der primär chronischen Arthritis und bei Sarcoidose werden Knochenerosionen beobachtet, diese nicht urathaltigen Läsionen sind immer von geringem Umfang so daß ausgedehntere Prozesse zuverlässig für Gicht sprechen Ist ein Gelenk durch den Krankheitsprozeß zerstört, so ist das Röntgenbild unspezifisch Meist herrscht zwar die destruktive Reaktion vor, bewirkt das Urat am Knochen aber eine entzündliche Reaktion so kann es zu bindegewebigen und knöchernen Ankylosierungen kommen

Die schweren Schädigungsmöglichkeiten des Organismus durch die Gicht machen die Frühdiagnose wichtig Zu entscheiden, ob ein starker Schmerzanfall in einem atypischen Gelenk gichtischer oder nichtgichtischer Genese war, gelingt, auch wenn Tophi fehlen und ein zuverlässiges klinisches Labor nicht zur Hand ist, mit ausreichender Sicherheit mit Hilfe einer sorgfältigen *Anamnese* Folgende Eigenheiten der Gicht gestatten dies Beginn des Anfalles nach Mitternacht oder am Morgen, Bevorzugung eines distalen Gelenkes, völlige Remissionen zwischen den ersten Anfällen Erkrankungsalter meist höher als das fünfunddreißigste Lebensjahr, vorwiegender Befall von Männern Sind auslösende Ursachen zu erkennen so sind diese (Tab 74 S 563) meist für die Gicht typisch Das purpurrote Aussehen der warmen trockenen Haut über dem Gichtgelenk unterscheidet sich von der feuchtkalten lividen Haut der chronischen Arthritis, auch Desquamation und Pruritus nach dem Anfall sprechen für Gicht Zur Diagnose der postoperativen Gicht gehört das Auftreten in der ersten Woche nach der Operation Die traumatische Gicht tritt nach einem kurzen Intervall auf, befällt auch nicht direkt am Trauma beteiligte Gelenke und hängt

Prinzipiell sollte bei Männern über 35 Jahre jede akute Monarthritis distaler Gelenke als gichtverdächtig angesehen werden, wenn Gonorrhoe und Trauma ausgeschlossen sind. Hier kann eine sorgfältige Anfallsanamnese die Differentialdiagnose ermöglichen.

Der diagnostische Wert der *Blutharnsäurebestimmung* wird unterschiedlich beurteilt. HENCH stellt fest, daß Hyperuricämie bei Gicht nicht regelmäßig beobachtet wird. Die meisten Laboratorien geben dagegen an, daß Hyperuricämie ein konstantes Zeichen der gichtischen Arthritis ist, vorausgesetzt, daß vor der Untersuchung keine Behandlung mit Atophan, Salicylaten, Probenecid, Cortison, ACTH oder Phenylbutazon stattgefunden hat, da diese Medikamente die Plasmaharnsäure senken können. Bei einer Reihe von Prozessen kommt es oft nur vorübergehend zu so stark vermehrter Harnsäurebildung im Körper, daß die Plasmaharnsäure ansteigt. So findet man bei Leukämie, Polycythämie, nach Pneumonien und nach Röntgentherapie vermehrt Harnsäure in Plasma und Harn. Geringgradige Hyperuricämien, die teils durch vermehrte Harnsäurebildung, teils durch verminderte Clearance zu erklären sind, werden bei der perniziösen Anämie, gelegentlich bei Hypertonien und Herzinsuffizienzen sowie bei vermehrter Ketonkörperbildung beobachtet. Der Anstieg der Blutharnsäure im Verlauf einer Schwangerschaft darf nicht als Hinweis auf eine Nierenschädigung verwertet werden (176), da hier auch Wachstumsvorgänge als Quelle der vermehrten Harnsäure in Frage kommen. Krankheiten der Verdauungsorgane einschließlich der Leber weisen gelegentlich eine nicht erklärbare Hyperuricämie auf.

Bei allen Patienten mit hoher Blutharnsäure und normaler Clearance, auch bei Oligurie, enthält der *Harn* reichlich Harnsäure. Der Harn des Neugeborenen enthält ebenfalls sehr viel Harnsäure in hoher Konzentration, durch die es vermutlich zu den Harnsäureinfarkten der Neugeborenen kommt (177).

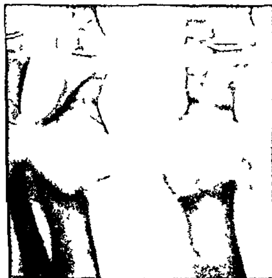


Abb. 109a. *Röntgenbild von Knochentophi.* Gichttophi im Großzehengrundgelenk rechts und im Bereich des Endgelenkes der Großzehe. Kleine Gichttophi im Grundgelenk der zweiten Zehe. Halbschräge und a.-p. Aufnahme. 65jähriger Mann.

Die Diagnose der *Knochentophi* die in den späten Stadien der *Gicht* beinahe regelmäßig vorhanden sind, geschieht *röntgenologisch* (Abb. 109a und b). Natriumurat ist für die Röntgenstrahlen durchlässig und gibt keinen Schatten. Röntgenologisch wird die Ablagerung von harnsaurem Natrium im Knochen also erst faßbar, wenn sie zu Einschmelzungen des Knochens und Rarefikation der Knochensubstanz geführt hat und dadurch in Form blasiger oder cystischer Aufhellungen sichtbar wird, die oft den ganzen Knochen durchsetzen und Kontinuitätstrennungen verursachen können. Neben diesen großen osteolytischen Prozessen findet man auch kleinere cystische, die sich

Mehrzufuhr an einem Tag ist am nächsten wieder *einzusparen* Bei sehr fleischarmer Ernährung wird der Eiweißbedarf aus Molkereiprodukten gedeckt

Von den Gemüsen kann man die relativ *purinreichen* verbieten, die Kohle muß beschränke man auf eine Mahlzeit *pro Woche* *Vollkornbrote* und ähnliche sollten verboten werden, Schwarzbrot kann *an ein bis zwei* Wochentagen gestattet werden

Von den Getränken wird der Alkohol, da er Anfälle auslösen kann, am besten ganz verboten Es gibt Patienten, die genau wissen, daß bei *ihnen nur bestimmte Sorten* einen Anfall auslösen, auf die man das Verbot beschränken kann Patienten ohne eine solche Erfahrung erspart man aber besser die schmerzhafte *experimentelle Suche* nach *verträglichen Alkoholsorten* Bier sollte man wegen seines Puringehaltes auf jeden Fall verbieten, ein Liter Lagerbier *enthält 160 mg Purin* Im übrigen steht dem *Patienten die* Wahl seines Getränkes frei Die Ansicht, daß der Körper Coffein in nennenswertem Maße entmethylieren kann, ist irrig Coffeinhaltige Getränke, Kaffee, Tee, Kakao werden deshalb erlaubt, außerdem Leitungswasser, Säfte, Milch, gewöhnliche Sprudel Die modernen uricosurischen Mittel erlauben eine Erleichterung der Diätvorschriften, in leichteren Fällen kann man bei konsequenter uricosurischer Dauertherapie (S 576) ohne Diät auskommen

Die Höhe der Gesamtcalorienzufuhr richtet sich *nach der Frage, ob eine Abmagerung notwendig ist* (S 57) Ist dies der Fall, so sollte eine nicht zu strikte Diät verschrieben werden, da energisches Hungern, vermutlich wegen der entstehenden Ketose, zu Harnsäureretention führen kann Aus dem gleichen Grund sind auch ketogene Kostformen, wie die vorwiegende Zufuhr der Calorien in Form von Fett abzulehnen am besten ist eine normale Verteilung der Calorien auf alle Nahrungsstoffe

Die Ziele der *medikamentösen Therapie* sind Vermehrung der Harnsäureausscheidung, Auflösung von Uratablagerung im Gewebe und Linderung von Entzündung und Schmerz am gichtischen Gelenk Grundsätzlich unterscheiden muß man zwischen *Dauertherapie und Anfallstherapie* wobei die Harnsäuremehrausscheidung vor allem *ein Ziel der Dauertherapie ist*, während die Bekämpfung akuter Zustände Heilmittel braucht, die auf das Gichtgelenk wirken (203)

Das souveräne Mittel für den *akuten Gichtanfall* ist seit alters her die aus der

[illegible]

so unklar ist noch heute die Pharmakologie seiner Wirkung Auf die Harnsäureausscheidung übt Colchicin keinen Einfluß aus Eine anästhetische oder analgetische Wirkung besitzt die Droge nicht, da sie bei anderen schmerzhaften Gelenkserkrankungen ohne Wirkung bleibt Es sollte ausschließlich das reine, kristallisierte Präparat verwendet werden nicht aber die verschiedenen Tinkturen, Weine und colchicinhaltigen Geheimmittel die leicht verderben Man rezeptiere Pillen zu 0,5 mg (Colchicinum purissimum D A B), von denen stündlich zwei Stück genommen werden Die Colchicindarreichung wird fortgesetzt, bis entweder die Schmerzen abklingen oder Beschwerden von Seiten des Magendarmtraktes (Übelkeit, Durchfall) auftreten Die wirksame Dosis liegt meist zwischen zwei und fünf Milligramm, die toxische häufig über sechs Treten toxische Erscheinungen vor der therapeutischen Wirkung auf so setze man aus und beginne mit etwas protrahierterer Dosierung Andererseits kann man wenn der Patient „seine" toxische Dosis bereits kennt, die Zufuhr rascher gestalten Die Tagesdosis von höchstens 6—8 mg sollte nicht länger als fünf Tage gegeben werden *Je früher Colchicin gegeben wird, desto besser sind die Aussichten, den Anfall rasch zu beenden* Erfahrene Gichtkranke glauben sogar, daß sie bei leich

nicht von der Schwere der Verletzung ab, während traumatische Gelenkveränderungen, meistens Ergüsse, in ihrer Schwere vom Grad des Traumas abhängen. In allen Fällen ist die Wirksamkeit von Colchicin ein Argument zugunsten der Gicht. Selbstverständlich spricht das Auftreten nur eines der aufgezählten Kriterien nicht mit Sicherheit für Gicht, treffen aber mehrere zusammen, so wird die Diagnose sehr wahrscheinlich.

Behandlung der Gicht

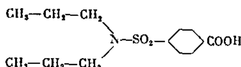
Bereits HIPPOKRATES hat die Bedeutung der Mäßigkeit für die Prophylaxe und Behandlung der Gicht erkannt. In der alten Literatur werden Fälle berichtet, in denen reiche üppig lebende Männer ihre Gicht verloren, nachdem sie arm geworden waren. Selbst die Tophi sollen sich zurückgebildet haben. Durch welche *diätetischen Maßnahmen* können nun Harnsäurebildner aus der Nahrung ferngehalten werden? THANNHAUSER ist der Ansicht, daß nur purinhaltige Nahrungsmittel als Ursache einer exogenen Harnsäuremehrausscheidung in Frage kommen und daß die von anderen Autoren vertretene Meinung, daß auch Eiweiß zu anhaltender Harnsäuremehrbildung führen kann, daher rührt, daß eiweißhaltige Kostformen die aus zellhaltigen Nahrungsmitteln zusammengestellt werden, zwangsläufig Purine enthalten. Auch wenn wir heute wissen, daß das Purinskelett im Organismus weitgehend aus Glycin, Ammoniak und gewissen anderen Aminosäuren aufgebaut werden kann, haben doch Bilanzversuche gezeigt, daß die Purinmehrausscheidung nach purinfreier Eiweißzulage temporär ist.

Eine Nahrung ist im allgemeinen um so purinreicher, je kernhaltiger sie ist (Tab. 76). Folgende allgemeine Vorschriften sind die Grundlage purinfreier oder purinarmer Kost: Innereien (innere Organe) werden kompromißlos verboten, desgleichen Anchovis, Ölsardinen usw. In ganz schweren Fällen ist der Fleischgenuß vollständig einzustellen, bei leichteren Fällen wird man eine kleine tägliche Fleischmahlzeit, nicht über 100 g Rohgewicht pro Mahlzeit, einschalten können. Im Puringehalt von Fleisch verschiedener Herkunft besteht kein wesentlicher Unterschied, auch sogenannte gut verdauliche Fleischarten sind nicht purinarm. Als Richtschnur kann dienen, daß bei schweren Fällen die Purinzufuhr pro Tag 150 mg nicht überschreiten soll. Eine

Tabelle 76. *Puringehalt einiger Nahrungsmittel pro 100 g Frischgewicht*
(nach THANNHAUSER, VON FELLENBERG (178) und HENCH (169))

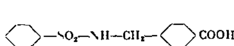
Bries	825—1270 mg	Blumenkohl	35—50 mg
Leber	230— 300 mg	alle anderen Gemüse und Salate, Früchte, Nüsse, so wie Kartoffeln	purinarm oder purinfrei
Niere, Gehirn	200 mg		
Fleisch und Süßwasserfische	100— 190 mg		
Seefische, Hummer, Muscheln, Aal, Hering	bis 75 mg	Körnerfrüchte	
Fleischextrakt	160—5000 mg	(Weizen, Roggen, Gerste)	55— 56 mg
Bouillon	30 mg	Flocken daraus	65—100 mg
Anchovis	360 mg	Schwarzbrot	40 mg
Sardinen in Öl	300— 350 mg	Weißmehl und Weißbrot	0— 15 mg
Hülsenfrüchte	75— 150 mg	Eier, Milch, Butter, Käse	nahezu purinfrei
Spinat	35— 80 mg	Speisefette	
Rosenkohl	40 mg	Zucker und Süßigkeiten	
Mais und geschälter Reis	35— 40 mg	Bordeaux	purinfrei
Spargel	75— 150 mg	Lagerbier	16 mg

Heute verwendet man zur Förderung der Harnsäureausscheidung das von GUTMAN (186) eingeführte *Probenecid* (p (Di n propylsulfamyl) benzoesäure, p Carboxy-

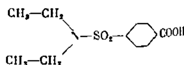


p (Di n propylsulfamyl) benzoesäure, p Carboxybenzolsulfodipropylamid

benzolsulfodipropylamid, Benemid) PASCALE, DUBIN und HOFFMANN (187) haben die erste ausführlichere Untersuchung über die Wirkung des Probenecids vorgelegt und festgestellt, daß die Mehrausscheidung von Urat bis zu 2 g täglich betragen kann Dabei kommt es bei einer Dosierung von viermal 0,5 g Probenecid täglich zu einem raschen Abfall der Blutharnsäure mit einer negativen Harnsäurebilanz, auf Grund deren in fünf Monaten bis zu 75 g Harnsäure im Überschuß ausgeschieden werden können (186, 187) Die Ursache für die uricosurische Wirkung ist eine Blockierung des tubulären Reabsorptionsmechanismus mit dementsprechender Erhöhung der Clearance auf im Mittel mehr als das Doppelte (187) Kommt es zu Kristallurie und Hämaturie, so muß die Behandlung unterbrochen werden, bis das Harnsediment wieder normal ist Dann wird die Therapie, unter gleichzeitiger Verabreichung von Alkali (Natriumbicarbonat 2—4 g und Kalciumcitrat 1—2 g im Wechsel dreimal täglich) und reichlicher Wasserzufuhr wieder aufgenommen Eine Kombination des Probenecids mit Salicylaten führt zu einer Verminderung der Uratausscheidung! Dieser Antagonismus zwischen Probenecid und Salicylaten scheint allgemeiner Natur zu sein, denn auch die Salz und Wasserdiurese, die bei herzdekompensierten Patienten mit Probenecid erzeugt werden kann, ist durch Salicylate hemmbar (188) Die Wirkung des Caronamids (in der amerikanischen Literatur Carinamid) ist mit der des



Caronamid
Anilid der 4 Carboxyphenylmethansulfosäure



Longacid
Diäthylamid der p Sulfobenzoesäure

Benemids identisch, doch sind vier bis sechsmal höhere Dosen notwendig, die gelegentlich toxisch wirken (Exantheme, Magendarmstörungen) Auch das alte Longacid (das Dibutylamid der p Sulfobenzoesäure) war uricosurisch wirksam (189), das neue Präparat ist diesbezüglich noch nicht untersucht

Für die Behandlung der chronischen Gicht ist Probenecid das Mittel der Wahl Allergische Reaktionen sollen vorkommen, in der Regel scheint das Präparat aber vollkommen untoxisch zu sein Die Dosierung muß sich nach dem Therapieerfolg richten Kommt es nicht zu deutlichem Harnsäureabfall im Blut und eindeutiger Mehrausscheidung, muß die Dosis erhöht werden (bis auf 3 g pro Tag), treten Nierenkoliken oder stärkere Hämaturie auf, ist die Dosis vorübergehend zu reduzieren Nach Normalisierung des Plasmaharnsäurespiegels sind für die Dauertherapie meist 0 5—1 g pro Tag ausreichend, andernfalls verordne man noch purinarme Kost Beim Gesunden erhöht Probenecid die Harnsäureausscheidung nur vorübergehend, weil hier die Harnsäuredepots des Körpers sehr rasch erschöpft sind Das gleiche gilt für frühe Gichtanfälle.

nicht von der Schwere der Verletzung ab, während traumatische Gelenkveränderungen meistens Ergüsse in ihrer Schwere vom Grad des Traumas abhängen. In allen Fällen ist die Wirksamkeit von Colchicin ein Argument zugunsten der Gicht. Selbstverständlich spricht das Auftreten nur eines der aufgezählten Kriterien nicht mit Sicherheit für Gicht; treffen aber mehrere zusammen, so wird die Diagnose sehr wahrscheinlich.

Behandlung der Gicht

Bereits HIPPOKRATES hat die Bedeutung der Mäßigkeit für die Prophylaxe und Behandlung der Gicht erkannt. In der alten Literatur werden Fälle berichtet, in denen reiche, üppig lebende Männer ihre Gicht verloren, nachdem sie arm geworden waren. Selbst die Tophi sollen sich zurückgebildet haben. Durch welche *diätetischen Maßnahmen* können nun Harnsäurebildner aus der Nahrung ferngehalten werden? THANNHAUSER ist der Ansicht, daß nur purinhaltige Nahrungsmittel als Ursache einer *exogenen Harnsäuremehrausscheidung in Frage kommen und daß die von anderen* Autoren vertretene Meinung, daß auch Eiweiß zu anhaltender Harnsäuremehrbildung führen kann, daher rührt, daß eiweißhaltige Kostformen, die aus zellhaltigen Nahrungsmitteln zusammengestellt werden, zwangsläufig Purine enthalten. Auch wenn wir heute wissen, daß das Purinskelett im Organismus weitgehend aus Glycin, Ammoniak und gewissen anderen Aminosäuren aufgebaut werden kann, haben doch Bilanzversuche gezeigt, daß die Purinmehrausscheidung nach purinfreier Eiweißzulage *temporär ist*.

Eine Nahrung ist im allgemeinen um so purinreicher, je kernhaltiger sie ist (Tab. 76). Folgende allgemeine Vorschriften sind die Grundlage purinfreier oder purinarmer Kost: Innereien (innere Organe) werden kompromißlos verboten, desgleichen Anchovis, Ölsardinen usw. In ganz schweren Fällen ist der Fleischgenuß vollständig einzustellen, bei leichteren Fällen wird man eine kleine tägliche Fleischmahlzeit, nicht über 100 g Rohgewicht pro Mahlzeit, einschalten können. Im Puringehalt von Fleisch verschiedener Herkunft besteht kein wesentlicher Unterschied, auch sogenannte gut verdauliche Fleischarten sind nicht purinarm. Als Richtschnur kann dienen, daß bei schweren Fällen die Purinzufuhr pro Tag 150 mg nicht überschreiten soll. Eine

Tabelle 76. *Puringehalt einiger Nahrungsmittel pro 100 g Frischgewicht* (nach THANNHAUSER, VON FELLENBERG (1[illegible]8) und HENCH (169))

Bries	825—1270 mg	Blumenkohl	35—50 mg
Leber	230— 300 mg	alle anderen Gemüse und Salate, Früchte, Nüsse sowie Kartoffeln	purinarm oder purinfrei
Niere, Gehirn	900 mg		
Fleisch und Süßwasserfische	100— 190 mg		
Seefische, Hummer, Muscheln, Aal, Hering	bis 5 mg	Körnerfrüchte	
Fleischextrakt	160—5000 mg	(Weizen, Roggen, Gerste)	55— 56 mg
Bouillon	30 mg	Flocken daraus	65—100 mg
Anchovis	360 mg	Schwarzbrot	40 mg
Sardinen in Öl	300— 350 mg	*Weißmehl und Weißbrot*	*0— 15 mg*
Hülsenfrüchte	5— 150 mg	Eier, Milch, Butter, Käse	nahezu purinfrei
Spinat	35— 80 mg	Speisefette	
Rosenkohl	40 mg	Zucker und Süßigkeiten	
Mais und geschälter Reis	35— 40 mg	Bordeaux	purinfrei
Spargel	5— 150 mg	Lagerbier	16 mg

Angew Chem 59 (1947), 22 — 19 LEVENE, P A, und JACOBS, W A Ber 41 (1908) 2 6? 42 (1909), 335, 1198 44 (1911), 746 — 20 EMBDEN, G, und ZIMMERMANN, M Zschr physiol Chem 167 (1927), 137 — 21 JONES, W, und RICHARDS, A E J Biol Chem 1. (1914), 71 — 22 THANNHAUSER, S J, und DORFMULLER, G · Zschr physiol Chem 9. (1915) 259 — 23 HAMMARSTEN, O Zschr physiol Chem 19 (1894), 19 — 24 BANG J Zschr physiol Chem 26 (1898/99) 133 — 25 KNOPF, M Zschr physiol Chem 92 (191. 159 — 26 BENEDICT, S R J Biol Chem 20 (1915), 633 — 27 THANNHAUSER, S J und DORFMULLER, G Ber 51 (1918), 467 Zschr physiol Chem 107 (1919), 157 — 28 THANNHAUSER S J und DORFMULLER, G Zschr physiol Chem 100 (1917), 121 — 29 LEVENE P A J Biol Chem 41 (1920), 19, 183 — 30 THANNHAUSER, S J, und OTTENSTEIN B Zschr physiol Chem 114 (1921) 17, 114 (1921), 39 — 31 BREDERECK, H Purin und Pyrimidinverbindungen In Flaschenträger Lehnartz Physiologische Chemie Die St... Berlin Gottingen, Heidelberg 1951 — 32 LOHMANN, K Naturwiss 17 (1929), 624 — 33 FISKE, C H und SUBBAROW, Y Science N Y 70 (1929), 381 — 34 LOHMANN K Biochem Zschr 282 (1935) 109 — 35 WATANABE, I, und Iso, K J Amer Chem Soc 72 (1950) 4836 — 36 SCHMITZ, H, POTTER V R, und HURLBERT, R B Cancer Research 14 (1954), 58, HURLBERT R B, und POTTER, V R J Biol Chem 209 (1954), 1 — 37 WIENER, G DUGGAN, E L und ALLEN, F W J Biol Chem 185 (1950) 163 — 38 SCHMIDT G SERAIDARIAN M SERAIDARIAN, K, und THANNHAUSER S J Fed Proc 11 (1952), 28 — 39 ZOLLNER, N Habilitationsschrift Munchen 1954 — 40 KHYM J X DOHERTY, D G VOLKIN, E und COHN, W E J Amer Chem Soc 75 (1953) 1262, KHYM J X, DOHERTY, D G, und COHN, W E J Amer Chem Soc 76 (1954) 5523 BROWN D M, FASMAN, G D MAGRATH, D J, und TODD, A R J Amer Chem Soc (1954) 1448 — 41 BROWN D M und TODD, A R J Chem Soc (1952), 52 — 42 ASTBURY, W T Sympos Soc Exper Biol 1 (1947) 66 — 43 COHN, W E, DOHERTY D G und V...

weitere

(1952)

— 46

BARKE

LAND

J D, und CRICK, F H C Nature 171 (1953) 737 — 50 CHARGAFF, E Experientia 6 (1950), 201 — 51 FRIEDRICH FREKSA H Verh Dtsch Ges inn Med 61 (1955) 163 — 51a SCHMIDT G und THANNHAUSER S J J Biol Chem 161 (1945) 83 — 52 MIESCHER F Histochemische und physiologische Arbeiten Leipzig 1900 — 53 GYORGY, P und

and Hormones 9 (1951) — 69 STETTEN, M R, und FOX, C L J Bio... 161 (1945), 333 — 70 SNELL, E E, und CRAVENS, W W Soc Exper Biol Med 74 (1950) 87, 75 (1950), 43 — 71 DRYSDALE, G R PLANT, G W E, und LARDY H A J Biol Chem 193 (1951), 533 — 72 SKIPPER, H E, MITCHELL, J H und ... 73 GOLDTHWAIT, D A, und BENDICH A

M J Biol Chem 158 (1945), 723 —

and, S 160, 2 Band, S 363 Baltim re

74 (1952), 112 — 77 McNUTT W S

nicht von der Schwere der Verletzung ab, während traumatische Gelenkveränderungen meistens Ergüsse in ihrer Schwere vom Grad des Traumas abhängen. In allen Fällen ist die Wirksamkeit von Colchicin ein Argument zugunsten der Gicht. Selbstverständlich spricht das Auftreten nur eines der aufgezählten Kriterien nicht mit Sicherheit für Gicht, treffen aber mehrere zusammen, so wird die Diagnose sehr wahrscheinlich.

Behandlung der Gicht

Bereits HIPPOKRATES hat die Bedeutung der Mäßigkeit für die Prophylaxe und Behandlung der Gicht erkannt. In der alten Literatur werden Fälle berichtet, in denen reiche üppig lebende Männer ihre Gicht verloren, nachdem sie arm geworden waren. Selbst die Tophi sollen sich zurückgebildet haben. Durch welche *diätetischen Maßnahmen* können nun Harnsäurebildner aus der Nahrung ferngehalten werden? THANNHAUSER ist der Ansicht, daß nur purinhaltige Nahrungsmittel als Ursache einer exogenen Harnsäuremehrausscheidung in Frage kommen und daß die von anderen Autoren vertretene Meinung, daß auch Eiweiß zu anhaltender Harnsäuremehrbildung führen kann, daher rührt, daß eiweißhaltige Kostformen, die aus zellhaltigen Nahrungsmitteln zusammengestellt werden, zwangsläufig Purine enthalten. Auch wenn wir heute wissen, daß das Purinskelett im Organismus weitgehend aus Glycin, Ammoniak und gewissen anderen Aminosäuren aufgebaut werden kann, haben doch Bilanzversuche gezeigt, daß die Purinmehrausscheidung nach purinfreier Eiweißzulage temporär ist.

Eine Nahrung ist im allgemeinen um so purinreicher, je kernhaltiger sie ist (Tab. 76). Folgende allgemeine Vorschriften sind die Grundlage purinfreier oder purinarmer Kost: Innereien (innere Organe) werden kompromißlos verboten, desgleichen Anchovis, Ölsardinen usw. In ganz schweren Fällen ist der Fleischgenuß vollständig einzustellen; bei leichteren Fällen wird man eine kleine tägliche Fleischmahlzeit, nicht über 100 g Rohgewicht pro Mahlzeit, einschalten können. Im Puringehalt von Fleisch verschiedener Herkunft besteht kein wesentlicher Unterschied; auch sogenannte gut verdauliche Fleischarten sind nicht purinarm. Als Richtschnur kann dienen, daß bei schweren Fällen die Purinzufuhr pro Tag 150 mg nicht überschreiten soll. Eine

Tabelle 76. *Puringehalt einiger Nahrungsmittel pro 100 g Frischgewicht* (nach THANNHAUSER, VON FELLENBERG (178) und HENCH (169))

Bries	825—1270 mg	Blumenkohl	35—50 mg
Leber	230— 300 mg	alle anderen Gemüse und Salate, Früchte, Nüsse so wie Kartoffeln	purinarm oder purinfrei
Niere, Gehirn	200 mg		
Fleisch und Süßwasserfische	100— 190 mg		
Seefische, Hummer, Muscheln, Aal, Hering	bis 75 mg	Körnerfrüchte	
Fleischextrakt	160—5000 mg	(Weizen, Roggen, Gerste)	55— 56 mg
Bouillon	30 mg	Flocken daraus	65—100 mg
Anchovis	360 mg	Schwarzbrot	40 mg
Sardinen in Öl	300— 350 mg	Weißmehl und Weißbrot	0— 15 mg
Hülsenfrüchte	75— 150 mg	Eier, Milch, Butter, Käse, Speisefette, Zucker und Süßigkeiten	nahezu purinfrei
Spinat	35— 80 mg		
Rosenkohl	40 mg		
Mais und geschälter Reis	35— 40 mg	Bordeaux	purinfrei
Spargel	75— 150 mg	Lagerbier	16 mg

ter Vorahnung (Aura) durch sofortige Einnahme von Colchicin den Anfall verhindern können. Jeder Gichtkranke sollte einige Colchicinpillen stets mit sich führen. Größere Colchicinvorräte im Hause des Patienten muß man aber wegen der nicht unbegrenzten Haltbarkeit des Mittels verbieten. Einige Autoren, wie TALBOTT, verschreiben Colchicin regelmäßig und zwar bis dreimal täglich 0,5 mg zwei bis drei Tage wöchentlich oder jeden Monat eine Woche lang. Auch die postoperative Anfallsgefährdung Gichtkranker kann man nach TALBOTT durch diese Dosierung je drei Tage vor und nach der Operation einschränken. Hochwirksam sind intravenöse Präparate, oft schon nach fünf bis fünfzehn Minuten (159). Bis zur völligen Beherrschung eines Anfalles müssen aber auch die intravenösen Gaben wiederholt verabreicht werden. Von einigen Autoren wird neuerdings anstelle des Colchicins das sogenannte Demecolcin (in dem die Acetylgruppe durch eine Methylgruppe ersetzt ist) verwendet. Die Verbindung soll bei gleicher Wirksamkeit gegen den Gichtanfall wesentlich weniger toxisch sein. Die Dosierung ist dieselbe.

Neuerdings wird das *Phenylbutazon* (Butazolidin) (179, 180) zur Therapie des Gichtanfalles verwendet. Die Frage, ob im Einzelfall Colchicin oder Phenylbutazon vorzuziehen ist, läßt sich a priori nicht entscheiden. Anfälle, die auf Colchicin nicht zufriedenstellend abklangen, konnten durch Phenylbutazon gebessert werden. Andererseits gibt es auch phenylbutazonresistente Anfälle, die auf Colchicin ansprechen. Magendarmstörungen, Reaktivierung abgeheilter Magengeschwüre, Arzneimittelausschläge mit Fieber, Salz- und Wasserretention sowie eine Einwirkung auf das Knochenmark mit Anämie, Leukopenie oder Purpura wurden nach Phenylbutazonanwendung beobachtet. Auch Todesfälle kommen vor, und man wird deshalb in der Regel zuerst zum Colchicin greifen. Bei der kurzdauernden Anfallstherapie werden toxische Phenylbutazonfolgen anscheinend sehr selten gesehen. Die Dosierung des Phenylbutazons beträgt vier- bis fünfmal 0,2 g pro Tag bis zur Besserung der Beschwerden, aber höchstens drei Tage. Für die Dauertherapie der Gicht ist das Phenylbutazon wegen seiner Toxizität nicht geeignet. Eine Mehrausscheidung von Harnsäure tritt unter Phenylbutazon nicht ein, lediglich eine Erhöhung der Harnkonzentration infolge der Wasserretention (180).

Anfälle, die nicht in kurzer Zeit auf Colchicin oder Phenylbutazon ansprechen, kann man zusätzlich mit *ACTH* behandeln. Die verabreichte Dosis darf nur langsam reduziert werden, da durch plötzliches Absetzen von ACTH ein neuer Anfall hervorgerufen werden kann. Noch besser gibt man während des Ausschleichens der ACTH-Behandlung 1—2 mg Colchicin oder 0,6—0,8 g Phenylbutazon täglich und setzt diese Drogen einige Tage über die ACTH-Medikation hinaus fort. Auch Cortison kann den Verlauf der Gicht mildern, die therapeutische Wirkung von Colchicin erhöhen und bei Dauerverabreichung Symptomlosigkeit bewirken.

Solange bei einem Gichtpatienten Tophi oder Hyperuricämie bestehen, ist eine *uricosurische Dauertherapie* unbedingt notwendig. Ihr Ziel ist die Ausscheidung sämtlicher Uratdepots. Von NICOLAIER und DOHRN (181) wurde dazu die *Phenylchinolincarbonsäure* (Atophan) entwickelt. Diese in der englischen Literatur Cinchophen genannte Substanz wirkt stark uricosurisch (182), die Konzentration der Harnsäure im Blut wird gesenkt (183) und zwar sowohl beim Gesunden als auch beim Gichtkranken. Beim Gesunden erschöpft sich die uricosurische Wirkung rasch, beim Gichtkranken bleibt sie infolge des Nachstromens der Harnsäure aus den Geweben länger bestehen. Phenylchinolincarbonsäure ist relativ toxisch (184) (Magendarmstörungen, tödliche Leberschäden) und die einfacheren *Salicylate* (Natriumsalicylat oder Acetylsalicylsäure 5 g täglich) sind uricosurisch nahezu ebenso wirksam (185).

47 — 144 LASTER, L, und MULLER, A F · Amer J Med 15 (1953), 857 — 145 THANNHAUSER, S J Dtsch med Wschr 81 (1956), 492 — 146 BENEDICT, J D, FORSHAM P H, und STETTEN, D J Biol Chem 181 (1949), 183 — 147 BUZARD, J, BISHOP C und TALBOTT, J H Feder Proc 10 (1951), 169 — 148 GEREN, W, BENDICH, A Bo
.9 WYNGAARDEN J B
Zschr klin Med 1[illegible]
— 152 SMITH, H W
New York 1951 —
153 BRØCHNER MORTENSEN, K Acta med Scand 99 (1939), 525 — 154 THANNHAUSER S J, und HEMKE, W Klin Wschr 2 (1923), 65 — 155 PETERS, J P, In PETERS und VAN SLYKE Quantitative Clinical Chemistry, Interpretations, S 950 Baltimore 1946 — 156 GUDZENT, F Zschr physiol Chem 60 (1909), 25 — 157 BRUGSCH, H Medizinische (1955), 942 — 158 GARROD, A B a) Med Chir Transact 31 (1848), 83, 37 (1854) 49 181, 41 (1858), 325 b) Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout, 2 Auflage London 1853 — 159 GUTMAN, A B, und YU, T F Amer J Med (1952) 744 — 160 ZEVELY, H A, TRENCH, A J, MIKKELSEN, W M, und DUFF, I F Amer J Med 20 (1956), 510 — 162 HOLBROOK, W P, und HASKINS, H D J Laborat Clin Med 12 (1926), 11 — 163 MINKOWSKI, O Die Gicht In NOTHNAGEL Spezielle Pathologie und Therapie, 7 Band, 2 Teil Wien 1903 — 164 SYDENHAM, T Opuscula Omnia Tractatus de Podagra et hydrope London 1863 — 165 LICHTWITZ L In Lehrbuch der Inneren Medizin, S 127 Berlin 1934, Bull, N Y Acad Med 2 Serie 10 (1934), 306 — 166 TALBOTT, J H Ann Int Med 31 (1949), 555 — 167 WOLFSON, W O, COHN, C, LEVINE, R, ROSENBERG, E, und HUNT, H Ann Int Med 30 (1949), 598 — 168 WOLFSON, W, GUTERMAN, H, LEVINE, R, COHN, C, HUNT H, und ROSENBERG, E J Clin Endocrin 9 (1949), 407, 9 (1949), 749 — 169 HENCH, P S Gout and Gouty Arthritis In CECIL A Textbook of Medicine, S 673 Philadelphia 1948 —
171 EBSTEIN
HARKAVY, J
wechselkrank
und SOLOMON
N, C W, und
ALLIN, K D,
S, O M, und
, T Biochem
G J Amer
Med Ass 152 (1953), 37 — 180 KUZELL, W C, SCHAFFARZICK, R W, NAUGLER, W E GAUDIN, G, MANKLE, E A, und BROWN, B Amer J Med 16 (1954), 212 — 181 NICOLAIER, und DOHRN, M Dtsch Arch klin Med 93 (1908), 331 — 182 DOHRN, M Zschr klin Med 74 (1912), 445 — 183 STARKENSTEIN, E Naunyn Schmiedebergs Arch exper Path 65 (1911), 177 — 184 MARSHALL, E K jr, BLANCHARD, K C, und DEARBORN, E H Bull Johns Hopkins Hosp 86 (1950), 83, 89, 87 (1950), 36 — 185 JENNINGS, G H Rev Chron Rheumat Dis 3 (1937), 106 — 186 GUTMAN, A B Bull N Y Acad Med 27 (1951), 144 — 187 PASCALE, L R, DUBIN, A, und HOFFMANN, W S J Amer Chem Soc 149 (1952), 1188 — 188 BRONSKY, D, DUBIN, A, und KRISHNER D S Amer J Med 18 (1955), 259 — 189 BUCHBORN, E, und WENK, M Klin Wschr 32 (1954), 564 — 190 LIEBERMAN, I, KORNBERG, A, und SIMMS, E S J Biol Chem 215 (1955), 403, J Amer Chem Soc 76 (1954) 2844 — 191 LIEBERMAN, I J Amer Chem Soc 77 (1955) 2661 — 192 CARTER, C E Annual Rev Biochem 25 (1956), 134 — 193 GEHRIG

Biochim biophysica acta 16 (1955), 616 — 200 LANNING M C, und COHEN, S S J Bio Chem 216 (1955) 413 — 201 KOZLOFF, L M, Sympos Quant Biol, Cold Spring Harbor 18 (1953), 209 — 202 MATTHEWS, R E F Nature 171 (1953), 1065 — 203 ZÖLLNER, N Dtsch med Wschr 81 (1956), 1997

Die Behandlung der Gicht mit Heparin, Goldsalzen, Kupfersalzen, Radium, Antihistaminica oder Thiamin wurde versucht Obwohl Erfolge angegeben werden, sind die mitgeteilten Zahlen nicht überzeugend

Als *allgemeine Maßnahme* bei der Behandlung des *Gichtanfalles* ist bereits vor Eintritt der Colchicinwirkung für ausreichende Schmerzstillung zu sorgen, unter Umständen können Opiate hierfür notwendig werden Die sorgfältige Lagerung des befallenen Gelenkes, am besten bei Bettruhe, spielt eine wichtige Rolle, durch Schienen oder Spreukissen sorge man für Fixation Den Druck der Zudecke verhindere man durch entsprechende Schirme Den meisten Patienten bringt trockene oder feuchte Wärme eine deutliche Erleichterung, manche Patienten reagieren auf kalte Kompressen besser Bei Gichtanfällen im Bein sollte die Bettruhe eine Zeitlang fortgeführt werden, da vorzeitige Belastung ein Wiederaufflammen des Prozesses hervorrufen kann

Die *allgemeine Behandlung* der chronischen *gichtischen Arthritis* besteht in Physiotherapie, vor allem Wärme und Massage Einige Badeorte haben eine bemerkenswerte Vollkommenheit in der physikalischen Therapie erreicht und können deshalb empfohlen werden Trinkkuren mit alkalischen Wässern sind nicht wertvoller als Kuren mit Leitungswasser Chronisch ulcerierende Tophi müssen ausgeschält werden Bei sorgfältiger Wundtoilette tritt meist primäre Heilung ein Werden Tophi der Schleimbeutel oder der Sehnenscheiden inzidiert, so entstehen oft Fisteln, die durch die unausbleibliche Sekundärinfektion das benachbarte Gelenk gefährden

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

JONES W Nucleic Acids 2 Auflage London 1920 — LEVENE, P A, und BASS L W Nucleic Acids, A C S Monograph Series New York 1931 — TIPSON R S The Chemistry of the Nucleic Acids [illegible]

[illegible] — ZIPF, K Der Stoffwechsel der Purine [illegible] Physiologische Chemie Der Stoffwechsel [illegible]

Einzeldarstellungen

[illegible] York [illegible] LLAND, [illegible] JBILES, [illegible] HANNHALSER S J J Biol Chem 192 (1951) 715 — 4 FISCHER, E Untersuchungen in der Puringruppe 1882—1906 Berlin 1906 — 5 JORDAN, D O Nucleic Acids Purines and Pyrimidines Annual Rev Biochem 21 (1952) 209 — 6 LOFGREN N, und LÜNING, B Acta Chem Scand 7 (1953) 15 — 7 [illegible] —
G R und [illegible]
COLOWICK [illegible]
W VON DE [illegible]
11 LEVENE [illegible]
43 (1910) 3 [illegible]
83 (1929) 7 [illegible]
54 (1922) 5 [illegible]
HALSER, S [illegible]
16 BIELSCH [illegible]
Zschr phys [illegible]
Zschr physiol Chem 181 (1929), 130 — 18 TODD, A R J Chem Soc (1946), 647,

Die Behandlung der Gicht mit Heparin, Goldsalzen, Kupfersalzen, Radium, Antihistaminica oder Thiamin wurde versucht. Obwohl Erfolge angegeben werden, sind die mitgeteilten Zahlen nicht überzeugend.

Als *allgemeine Maßnahme* bei der Behandlung des *Gichtanfalles* ist bereits vor Eintritt der Colchicinwirkung für ausreichende Schmerzstillung zu sorgen; unter Umständen können Opiate hierfür notwendig werden. Die sorgfältige Lagerung des befallenen Gelenkes, am besten bei Bettruhe, spielt eine wichtige Rolle; durch Schienen oder Spreukissen sorge man für Fixation. Den Druck der Zudecke verhindere man durch entsprechende Schirme. Den meisten Patienten bringt trockene oder feuchte Wärme eine deutliche Erleichterung, manche Patienten reagieren auf kalte Kompressen besser. Bei Gichtanfällen im Bein sollte die Bettruhe eine Zeitlang fortgeführt werden, da vorzeitige Belastung ein Wiederaufflammen des Prozesses hervorrufen kann.

Die *allgemeine Behandlung* der chronischen *gichtischen Arthritis* besteht in Physiotherapie, vor allem Wärme und Massage. Einige Badeorte haben eine bemerkenswerte Vollkommenheit in der physikalischen Therapie erreicht und können deshalb empfohlen werden. Trinkkuren mit alkalischen Wässern sind nicht wertvoller als Kuren mit Leitungswasser. Chronisch ulcerierende Tophi müssen ausgeschält werden. Bei sorgfältiger Wundtoilette tritt meist primäre Heilung ein. Werden Tophi der Schleimbeutel oder der Sehnenscheiden inzidiert, so entstehen oft Fisteln, die durch die unausbleibliche Sekundärinfektion das benachbarte Gelenk gefährden.

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

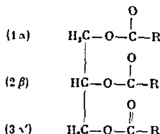
JONES, W.: Nucleic Acids. 2. Auflage. London 1920. — LEVENE, P. A., und BASS, L. W.: Nucleic Acids. A. C. S. Monograph Series. New York 1931. — TIPSON, R. S.: The Chem

Einzeldarstellungen

COLOWICK, S. P., und COTTE ...
W. VON DER SEIPEN, S., un ...
11 LEVENE, P. A., und JACO ...
43 (1910), 3150. — 12 LEVE ...
83 (1929), 793. — 13 DAVIS ...
54 (1922), 595. — 14 FISCHE ...
HAUSER, S. J., und ANGERMAN ...
16 BIELSCHOWSKY, F., und I ...
Zschr. physiol. Chem. 221 (19 ... und SCHMIDT, G.:
Zschr. physiol. Chem. 181 (1929), 130. — 18 TODD, A. R.: J. Chem. Soc. (1946), 647.

der Wende des Jahrhunderts nimmt die Biochemie der Fette einen ständig zunehmenden Aufschwung

Die wichtigsten Vertreter der eigentlichen Fette, *Neutralfette*, sind die *Triglyceride* Ester des Glycerins mit drei Molekülen Fettsäure Sind die Fettsäuren bekannt so kann eine Benennung nach ihrer Art erfolgen, also Tristearin, Triolein usw , doch sind Triglyceride, die drei gleiche Fettsäurereste enthalten, vermutlich selten



Daneben kommen Diglyceride und Monoglyceride vor, von welchen je zwei Isomere existieren, nämlich 1,2(α β) und 1,3(α α') Diglyceride sowie 1(α) und 2(β) Monoglyceride

Am Aufbau des *Warmbluterkörpers* und der meisten Pflanzenfette sind in quantitativ wichtigen Mengen aus der großen Zahl der Fettsäuren nur verhältnismäßig wenige beteiligt, die alle eine *unverzweigte Kette* und eine *gerade Zahl von Kohlenstoffatomen* besitzen Die Fettsäuren können als Kohlenwasserstoffe aufgefaßt werden die an einem Kettenende eine Carboxylgruppe tragen, entsprechend den Kohlenwasserstoffen gibt es gesättigte und ungesättigte Fettsäuren außerdem kommen Fettsäuren mit einer Hydroxylgruppe an C 2 vor Die Zusammensetzung der Neutralfette des Warmbluterkörpers ist von einer sehr großen Zahl von Faktoren abhängig (Tierart, Organ, Ernährungsbedingungen) so daß eine Herkunftsbezeichnung (z B Leberfett Butterfett) ein Fett nur sehr ungenügend charakterisiert und eine chemische Definition vorzuziehen ist

Mit zunehmender Kettenlänge steigt der Schmelzpunkt der Fettsäuren und damit auch der ihrer entsprechenden Glyceride Daneben hat die Zahl der Doppelbindungen einen großen Einfluß auf den Aggregatzustand Je stärker ungesättigt eine Fettsäure ist, desto tiefer liegt ihr *Schmelzpunkt* Dies zeigt ein Vergleich der C_{18} Säuren von denen die gesättigte Stearinsäure bei 69°, die einfach ungesättigte Ölsäure bei 17° schmelzen, während die zwei beziehungsweise dreifach ungesättigten Linol und Linolensäuren bei 0° noch flüssig sind Ob ein Fett flüssig, weich oder hart ist hängt demnach von der Kettenlänge, besonders aber vom Sättigungsgrad der Fettsäurebestandteile ab Der niedrige Schmelzpunkt der pflanzlichen Öle hat seinen Ursprung in einem verhältnismäßig hohen Gehalt ungesättigter Triglyceride oder, wie Cowan schreibt Der wesentliche Unterschied zwischen Baumwollöl und Talg ist die Abwesenheit einiger Wasserstoffatome in ersterem Die bei der Herstellung von Margarine und gewissen Kuchenfetten angewendete Hydrierung von Pflanzenölen führt je nach Vollständigkeit, zu mehr oder weniger festen Produkten und wird deshalb als Härtung bezeichnet

Die Fettsäuren sind sehr *schwache Säuren* mit Dissoziationskonstanten (pK) um 6,7 Ihre Salze nennt man *Seifen* Die Alkaliseifen zeichnen sich dadurch aus daß sie mit Wasser gern kolloidale Lösungen bilden während die Seifen der Erdalkalien in Wasser nicht löslich sind

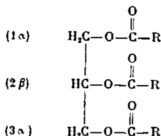
Biochem J 50 (1953) 384 Kalckar H M McNutt W S Hoff Jørgensen E Biochem J 50 (1952) 397 — 78 Brown G B Roll P M Plentl A A und Cavalieri L F J Biol Chem 172 (1948) 469 — 79 Brown G B Bendich A Roll P M und

Brown G B J Biol Chem 177 (1949) 565 — 85 Plentl H A und Schoenheimer R J Biol Chem 153 (1944) 203 — 86 Brown G B Ann Rev 22 (1953) 141 — 87 Osgood F E Tivey H Davison K B Seaman A J Li J G Duerst M L Klobucher A und Hughes M E Cancer 5 (1952) 331 — 88 Iwanoff L Zschr physiol Chem 39 (1903) 31 — 89 Levene P A und Medigreceanu F J Biol Chem 9 (1911) 65 375 389 — 90 Jones W J Biol Chem 12 (1912) 31 — 91 Dubos R J und Thompson R H S J Biol Chem 124 (1938) 501 — 92 Kunitz M J Gen Physiol 24 (1940) 15 — 93 Zollner N und Fellig J Amer J Physiol 173 (1953) 223 — 94 Brown D M Dekker C A und Todd A R J Chem Soc (1952) 2715 — 95 Zamenhof S In Phosphorus Metabolism 2 Band S 301 Baltimore 1952 — 96 Mayer M E und Greco A E J Biol Chem 181 (1949) 861 — 97 Laskowski M Steberl E A Akka R und Watson P Biochim biophysica acta 13 (1954) 595 — 98 Brugsch O und Schittenhelm A Nucleinstoffwechsel und seine Storungen Jena 1910 — 99 Soetbeer F und Ibrahim J Zschr physiol Chem 35 (1902) 1 — 100 Thannhauser S J und Bommes A Zschr physiol Chem 91 (1914) 336 — 101 Thannhauser S J und Dorfmuller G Zschr physiol Chem 102 (1918) 148 — 102 Sivén V O Pflügers Archiv 145 (1912) 283 — 103 Franke W und Hahn G E Zschr physiol Chem 301 (1955) 90 Dort weitere Literatur — 104 Klenow H Biochem J 50 (1952) 404 — 105 Philips F S Thiersch J B und Bendich A J Pharmacol Exper Therap 104 (1952) 20 — 106 Lucke H Zschr exper Med 76 (1931) 188 — 107 Deuel H J jr J Biol Chem 60 (1924) 749 — 108 Cerecedo L R J Biol Chem 93 (1931) 283 — 109 Hayaishi O und Kornberg A J Biol Chem 197 (1952) 717 — 110 Lara F J S J Bact 64 (1952) 271 — 111 Fink K Henderson R B und Fink R M J Biol Chem 197 (1952) 441 — 112 Fink R M Fink K und Henderson R B J Biol Chem 201 (1953) 349 — 113 Funk C Merrit A J und Ehrlich A Arch Biochem Biophys 35 (1952) 468 — 114 Thudichum J L W Grundzuge der anatomischen und klinischen Medizin Berlin 1886 — 115 Kruger M und Salomon G Zschr physiol Chem 26 (1898/99) 367 — 116 Kruger M Ber 32 (1899) 2818 3376 — 117 Pollister A W und Ris H Sympos Quant Biol Cold Spring Harbor 12 (1947) 147 — 118 Grundmann L und Marquart H Naturwissensch 40 (1953) 557 — 119 Pelc S R, und Howard A Exper Cell Res Suppl 2 (1952) 269 — 120 Metais P Cuny S und Mandel P Compt rend Soc biol 145 (1951) 1235 — 121 Brachet J Arch Biol 53 (1941) 20 — 122 Caspersson T Sympos Soc Exper Biol 1 (1947) 127 — 123 Hammarsten E In Isotopes in Biochemistry Philadelphia 1951 — 124 Gale E F Advances Protein Chem 8 (195

721 30 59 (1955) 661 675 —
Le Clerc J und Vanderhae
174 (1954) 8?6 — 128 Hot
Baltimore 1952 — 129 Knig
mer R L Scienc 120 (1954
catio New York 1954 — 132
tenhelm A und Bendix E
Chem 101 (1933) 111 — 135 Brochner Mortensen K Acta med Scand Suppl 84 (1937) — 136 Block W D und Geib N C J Biol Chem 168 (1947) 747 — 137 Praetorius E Scand J Clin Laborat Invest 1 (1949) 222 — 138 Lous P und Sylvest O Scand J Clin Laborat Invest 6 (1954) 40 — 139 Benedict J D Roche M Yu T F Bien E J Gutman A B und Stetten D jr Metabolism 1 (1952) 3 — 140 Benedict J D Yu T F Bien E J Gutman A B und Stetten D jr J Clin Invest 32 (1953) 775 — 141 Bien E J Yu T F Benedict J D Gutman A B und Stetten D jr J Clin Invest 32 (1953) 778 — 142 Yu T F Wassermann L R Benedict J D Bien E J Gutmann A B und Stetten D jr Amer J Med 15 (1953) 845 — 143 Muller A F und Bauer W Proc Soc Exper Biol Med 82 (1953)

der Wende des Jahrhunderts nimmt die Biochemie der Fette einen ständig zunehmenden Aufschwung

Die wichtigsten Vertreter der eigentlichen Fette, *Neutralfette*, sind die *Triglyceride* Ester des Glycerins mit drei Molekulen Fettsäure Sind die Fettsauren bekannt so kann eine Benennung nach ihrer Art erfolgen, also Tristearin, Triolein usw, doch sind Triglyceride, die drei gleiche Fettsäurereste enthalten, vermutlich selten



Daneben kommen Diglyceride und Monoglyceride vor, von welchen je zwei Isomere existieren nämlich 1,2(α β) und 1,3(α,α) Diglyceride sowie 1(α) und 2(β) Monoglyceride

Am Aufbau des *Warmbluterkörpers* und der meisten Pflanzenfette sind in quantitativ wichtigen Mengen aus der großen Zahl der Fettsauren nur verhaltnismaßig wenige beteiligt, die alle eine *unverzweigte Kette* und eine *gerade Zahl von Kohlenstoffatomen* besitzen Die Fettsauren konnen als Kohlenwasserstoffe aufgefaßt werden die an einem Kettenende eine Carboxylgruppe tragen, entsprechend den Kohlenwasserstoffen gibt es gesattigte und ungesättigte Fettsauren außerdem kommen Fettsauren mit einer Hydroxylgruppe an C 2 vor Die Zusammensetzung der Neutralfette des Warmbluterkorpers ist von einer sehr großen Zahl von Faktoren abhangig (Tierart Organ Ernahrungsbedingungen) so daß eine Herkunftsbezeichnung (z B Leberfett Butterfett) ein Fett nur sehr ungenugend charakterisiert und eine chemische Definition vorzuziehen ist

Mit zunehmender Kettenlänge steigt der Schmelzpunkt der Fettsauren und damit auch der ihrer entsprechenden Glyceride Daneben hat die Zahl der Doppelbindungen einen großen Einfluß auf den Aggregatzustand Je starker ungesättigt eine Fettsaure ist, desto tiefer liegt ihr *Schmelzpunkt* Dies zeigt ein Vergleich der C_{18} Sauren von denen die gesättigte Stearinsaure bei 69°, die einfach ungesättigte Ölsaure bei 17° schmelzen, wahrend die zwei beziehungsweise dreifach ungesattigten Linol und Linolensauren bei 0° noch flussig sind Ob ein Fett flussig, weich oder hart ist hangt demnach von der Kettenlange, besonders aber vom Sättigungsgrad der Fettsäurebestandteile ab Der niedrige Schmelzpunkt der pflanzlichen Öle hat seinen Ursprung in einem verhaltnismäßig hohen Gehalt ungesattigter Triglyceride oder wie COVENT schreibt Der wesentliche Unterschied zwischen Baumwollol und Talg ist die Abwesenheit einiger Wasserstoffatome in ersterem Die bei der Herstellung von Margarine und gewissen Kuchenfetten angewendete Hydrierung von Pflanzenolen fuhrt je nach Vollständigkeit, zu mehr oder weniger festen Produkten und wird deshalb als Hartung bezeichnet

Die Fettsauren sind sehr *schwache Sauren* mit Dissoziationskonstanten (pK) um 6 7 Ihre Salze nennt man *Seifen* Die Alkaliseifen zeichnen sich dadurch aus daß sie mit Wasser gern kolloidale Losungen bilden wahrend die Seifen der Erdalkalien in Wasser nicht loslich sind

Stoffwechsel der Neutralfette und Fettsäuren

Von

Nepomuk Zollner

durch Ziffern, wobei der Kohlenstoff der Carboxylgruppe mit 1 bezeichnet wird oder durch griechische Buchstaben, wobei das dem Carboxylkohlenstoff nächststehende C Atom als α-ständig anzusehen ist, C α und C 2 sind demnach identisch, die Bezeichnung der Position durch Ziffern ist aber vorzuziehen

Die ungesättigten Fettsäuren werden nach dem gleichen Prinzip wie die gesättigten benannt, das Vorhandensein einer Doppelbindung wird durch die Endung -en

decensäure ist Um deutlicher zu machen, daß die Zahl die Doppelbindung bezeichnet, ziehen manche Autoren Δ^9-, oder auch $\Delta^{9\,10}$ Octadecensäure vor Mehrere Doppelbindungen werden durch Einschub des entsprechenden Zahlwortes vor -en angegeben, die Lage der Doppelbindung entsprechend obiger Erörterung So ist die Linolsäure $\Delta^{9\,12}$-Octadecadiensäure, die Linolensäure $\Delta^{9\,12\,15}$ Octadecatriensäure Die Konzentration von ungesättigten Fettsäuren in einem Fett wird durch die *Jodzahl* ausgedrückt Sie beruht auf der Fähigkeit von Doppelbindungen, Halogen zu addieren entsprechend der Reaktion



$$—CH=CH— + Br_2 \rightarrow —CHBr—CHBr—$$

Die Bestimmung der Jodzahl erfolgt heute meist durch die Addition von Brom die *Ergebnisse werden aber immer noch auf Jod umgerechnet und in Gramm Jod pro* hundert Gramm Fett angegeben Die Jodzahlen der Fette von Warmblütern schwanken zwischen 20 und 70, die der meisten Pflanzenöle zwischen 70 und 200

Durch die Doppelbindung ist weiterhin die Möglichkeit einer *cis trans Isomerie* geschaffen So ist Ölsäure die cis-Form der Δ^9-Octadecensäure, während die Elaidinsäure die trans Form darstellt (Abb 110) Im allgemeinen herrschen die cis Formen vor, im Magen der Wiederkäuer kommt es dagegen durch bacterielle Einwirkung zur Bildung der trans Formen (63) Für die mehrfach ungesättigten Fettsäuren kommen mehrere cis trans Isomerien in Betracht, doch ist es nicht geklärt, welche dieser Formen den natürlichen Säuren zukommt Einige mehrfach ungesättigte Fettsäuren, nämlich Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure und Clupanodonsäure, können vom Tierkörper nicht synthetisiert werden und sind deshalb als *essentielle Fettsäuren* anzusprechen

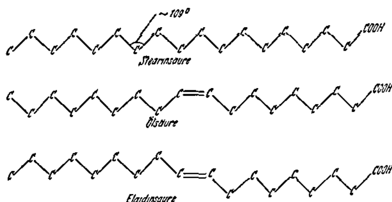


Abb 110 *Schematische Darstellung der räumlichen Gruppierung der C Atome in Stearinsäure, Ölsäure und Elaidinsäure*

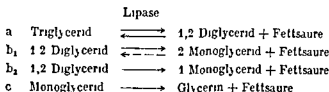
Als *Fette* bezeichnet man im deutschen Sprachgebrauch Verbindungen aus Glycerin und Fettsäuren, *Lipoide* werden fettartige Substanzen genannt, die entweder neben Glycerin noch andere Stoffe meist polarer, wasserlöslicher Art enthalten (z B Phosphat oder stickstoffhaltige Basen) oder Verbindungen anderer Alkohole (z B Sphingosin) sind Von einigen Autoren werden auch das Cholesterin, seine Verwandten und Verbindungen sowie die Carotinoide den Lipoiden zugerechnet Im englischen Sprachgebrauch umschließt der Begriff „lipids" alle diese Stoffgruppen Die chemischen und physikalisch chemischen Überlegungen, die diesen verschiedenartigen Klassifikationen zugrunde liegen, gehen von der Frage aus, ob die Eigenschaften der Fette und Lipoide ähnlich oder unähnlich sind Für den Arzt ist es in erster Linie von Bedeutung, ob die Stoffwechsel dieser Substanzen eng verwoben sind oder weitgehend eigene Wege gehen Diese Frage kann heute noch nicht eindeutig entschieden werden Betrachtet man das kenntnismäßig Gesicherte, so scheint es, daß nur verhältnismäßig wenige (wenn auch möglicherweise sehr wichtige) Berührungspunkte bestehen Die Neutralfette sind mengenmäßig bei weitem die wesentlichsten fettigen Bestandteile der Nahrung und der Fettdepots, die Probleme ihres Stoffwechsels betreffen Verdauung und Resorption sowie Fragen des Transportes im Blut und der Ablagerung in den Depots Die Lipoide (Glycerinphosphatide und Verbindungen des [illegible] [illegible] [illegible] lich kommen ihm auch eigene Funktionen zu

Der Stoffwechsel der *Fettsäuren* führt in das Gebiet der biologischen Oxydationen Mit dem Stoffwechsel des Neutralfettes ist der Fettsäurestoffwechsel eng verbunden, da das Neutralfett als Fettsäurereservoir angesehen werden kann In den Lipoiden stellen die Fettsäuren einen wichtigen Baubestandteil dar Sie sind zum großen Teil auch für die charakteristische Löslichkeit aller Fette und Lipoide in organischen Lösungsmitteln verantwortlich und für die biologisch sehr wichtige Löslichkeit der Fette und Lipoide ineinander Von manchen Autoren ist das häufige Parallelgehen aller Fett und Lipoidfraktionen im Plasma als Ausdruck einer engen Verbindung ihrer Stoffwechsel angesehen worden, es ist aber viel wahrscheinlicher, daß es ein Ausdruck der gegenseitigen Löslichkeit der Fette und Lipoide ist Bei einer Reihe von Krankheiten gehen die Fett und Lipoidgehalte des Serums nicht parallel, auch dies weist auf die Unabhängigkeit der verschiedenen Stoffwechsel hin

Chemie der Fette und Fettsäuren

M E Chevreul ist als der Pionier der Chemie der Fette anzusehen In einer im Jahre 1823 erschienenen Schrift (1) beschrieb er die Spaltprodukte Glycerin und verschiedene Fettsäuren nämlich Ölsäure und Stearinsäure, außerdem einige kurzkettige Fettsäuren des Butterfettes Die von Chevreul beschriebene Margarinsäure erwies sich später als Gemisch von Stearinsäure und der von Fremy entdeckten Palmitinsäure Den Fortschritten in der Chemie der Fette standen aber zunächst methodische Hindernisse im Wege Die Trennung der wasserunlöslichen, strukturmäßig sehr ähnlichen Fettsäuren und ihre Kristallisation gelang nicht, und erst seit

Fettsäure nicht ausgetauscht werden kann (BORGSTRÖM) Die Geschwindigkeit dieser Austauschvorgänge hängt von der Natur der freien Fettsäure ab Calcium hemmt den Neueinbau von Fettsäuren in Glyceride Eine Resynthese aus Glycerin und Fettsäuren ist nicht nachzuweisen Die Fettspaltung durch Pancreaslipase führt vorwiegend über das 1,2-Diglycerid zu 2- und, in geringerem Maße, zu 1-Monoglyceriden (32)



Die *Bestimmung des Plasmaneutralfettes* ist auf S 622 (Tab 80) besprochen Sie erfolgt durch Bestimmung der Gesamtfettsäuren und Abzug der in den Phosphorlipoiden und Cholesterinestern gebundenen Menge Die Differenz aus dem Wert für „Gesamtlipoide" und der Summe von Phosphorlipoiden und Cholesterinen gibt dagegen nur sehr unzuverlässige Ergebnisse

Die *Chylomicronen* (auch Hämokonien genannt) sind kleinste Fetttröpfchen im Plasma, die diesem eine bereits mit bloßem Auge sichtbare Trübung verschaffen Unter entsprechenden Bedingungen können sie microskopisch ausgezählt werden Nach der Angabe von FRAZER stellen sie ein zuverlässiges Maß für den Neutralfettgehalt des Plasmas dar Neuere Versuche haben zwar eindeutig ergeben, daß dies nicht immer der Fall ist, da im Verlauf der Fettresorption im Plasma emulsionsfördernde Substanzen wie Heparin auftreten können, doch kann für die Versuchsbedingungen FRAZERS eine gewisse Parallelität zwischen Chylomicronen und Neutralfett aus dem Chylus anerkannt werden Grundsätzlich sind aber chemische Analysen der Chylomicronenzählung vorzuziehen

Normale und pathologische Physiologie der Fette und Fettsäuren

Normale Resorption

Verglichen mit der Resorption der wasserlöslichen Aminosäuren und Kohlenhydrate bietet die Fettresorption die zusätzliche Frage, auf welche Weise der Körper die Resorption der *wasserunlöslichen* Fette, vor allem des Neutralfettes, bewerkstelligt *Hier stehen sich zwei Ansichten gegenüber*, die auf verschiedenen ganz einfachen Erfahrungen beruhen Nach Zufuhr von reichlich Fett in der Nahrung tritt eine sichtbare Trübung des Plasmas auf und man hat deshalb angenommen, daß der Übergang von Fett aus dem Darminnern, dem Chymus, in das Blut ohne Zwischenschaltung einer wasserlöslichen Stufe geschieht Andererseits hat man aus den Beobachtungen, daß im Darm eine kräftige Lipase aus dem Pancreas wirksam ist und Seifen im allgemeinen viel wasserlöslicher sind als Fette, den Schluß gezogen, daß eine lipatische Spaltung der Neutralfette ihrer Resorption vorausgeht Eine endgültige Klärung der Probleme der Fettresorption steht immer noch aus Die Bedeutung der autonomen rhythmischen Bewegung der *Darmzotten* (Villi) für die Resorption der Fette, auf die besonders VERZÁR wieder hingewiesen hat wird immer noch wenig gewürdigt Über die Stoffe, die die Motilität der Villi beeinflussen, ist fast nichts bekannt sicher ist dagegen, daß Atrophie der Villi die Fettresorption beeinträchtigt

Als *Fette* bezeichnet man im deutschen Sprachgebrauch ... cerin und Fettsäuren *Lipoide* werden fettartige Substanzen ... neben Glycerin noch andere Stoffe meist polarer, wasserl... Phosphat oder stickstoffhaltige Basen) oder Verbindungen ...

schen und physikalisch chemischen Überlegungen die ...

gehend eigene Wege gehen Diese Frage kann heute noch n... den werden Betrachtet man das kenntnismäßig Gesicherte ...

Ablagerung in den Depots Die Lipoide (Glycerinphosphatide ... Sphingosins) sind wichtige Zellbestandteile und daneben m... Vorgängen der Fettsäureoxydation verknüpft Das Cholester... mediärsubstanz beim Aufbau vieler Verbindungen mit dem ... lich kommen ihm auch eigene Funktionen zu

Losungsmitteln verantwortlich und fur die biologisch sehr ... Fette und Lipoide ineinander Von manchen Autoren ist das ... aller Fett und Lipoidfraktionen im Plasma als Ausdruck e... ihrer Stoffwechsel angesehen worden, es ist aber viel wahrsch... Ausdruck der gegenseitigen Loslichkeit der Fette und Lipoide ... von Krankheiten gehen die Fett und Lipoidgehalte des Serums ... dies weist auf die Unabhängigkeit der verschiedenen Stoffwech...

Chemie der Fette und Fettsauren

M I Chevreul ist als der Pionier der Chemie der Fette anz...

Palmitinsäure Den Fortschritten in der Chemie der Fette sta... methodische Hindernisse im Wege Die Trennung der wasseru... mäßig sehr ähnlichen Fettsäuren und ihre Kristallisation gelang ...

Der lipolytischen Theorie hat FRAZER (5) 1943 eine neue Hypothese entgegengestellt, die in vielen Punkten die Ansichten MUNKs wieder aufgreift. MUNK hatte bereits festgestellt, daß bei seinen Fistelhunden und seinem Fistelpatienten etwa zwei Drittel des *Fettes einer Fettmahlzeit* durch den Chylus abflossen, während das andere Drittel auf anderen Wegen in den Körper gelangte, vermutlich durch das Pfortadersystem.

FRAZER gab Olivenöl oder in Parallelversuchen äquivalente Mengen von Ölsäure und Glycerin. Er stellte fest, daß *nach der Gabe von Olivenöl die Lacteale milchig* getrübt erscheinen und die Chylomicronenzahl im peripheren Blut hoch ist. Im Gegensatz dazu ergab der Versuch mit Ölsäure und Glycerin niedrige Chylomicronenzahlen in der Peripherie, außerdem waren die Lacteale relativ trübungsfrei. Weiterhin *wurden bei der Verfütterung gefärbter Fette die Fettdepots gefärbt*, während die Verfütterung äquivalenter Mengen gefärbter Fettsäuren und Glycerin zu einer intensiven Färbung der Leber führte. Unter den angewandten Versuchsbedingungen mußte also die Resorption der freien Ölsäure anders verlaufen als die des Olivenöls. Auf Grund dieser Versuche stellte FRAZER eine Theorie auf, nach der die Fettresorption auf zwei Wegen vor sich geht, nämlich sowohl durch eine *feintropfige Aufnahme* direkt in den Chylus (*particulate absorption*) als auch durch die *Resorption* von lipatisch *abgespaltenen Fettsäuren* in die Schleimhaut. Welcher der beiden Wege bevorzugt wird, hängt von der Verteilung des im Darmlumen befindlichen Fettes zwischen einer öligen und einer wässerigen Phase des Chymus, also einem rein physikalisch-chemischen Phänomen ab („partition hypothesis", Verteilungshypothese). Neutralfett gehört auf Grund seiner Löslichkeitseigenschaften immer der öligen Phase an, während die kurzkettigen freien Fettsäuren die wäßrige bevorzugen. Das Verhalten der langkettigen freien Fettsäuren ist uneinheitlich und wird vermutlich von der Natur der öligen Phase sowie von Begleitsubstanzen bestimmt. Dies erklärt z. B. die notorisch schlechte Reproduzierbarkeit von Versuchen mit Ölsäure. Im weiteren unterliegt dann die ölige Phase einer feintropfigen „particulate" Resorption in den Chylus, während die wäßrige Phase in die Pfortader gelangt. Im allgemeinen scheinen langkettige Fettsäuren in die ölige Phase zu gehen. Dafür sprechen Versuche mit ^{14}C-markierten Fettsäuren (17) und auch die Ergebnisse von TIDWELL (16), der nach Fütterung von Triglyceriden oder freien Fettsäuren gleiche Chylomicronenzahlen im Blut beobachtet hat. Eine mit der Verteilungshypothese gut vereinbare Aufteilung resorbierter freier Fettsäuren zwischen Chylus und Pfortader haben BOLLMANN und seine Mitarbeiter (18) beobachtet. Sie fanden, daß ^{14}C-markierte Stearinsäure zu mehr als 80% den Lymphweg einschlägt, während Caprinsäure beispielsweise zu weniger als 20% in der Lymphe beobachtet werden kann. Über die Ölsäure legten sie *leider* keine Befunde vor. Eine zu Unrecht FRAZER zugeschriebene Vereinfachung der Verteilungshypothese, nach der die Fettsäuren generell in das Pfortadersystem, die Neutralfette aber in die Lacteale abgegeben werden, ist dagegen abzulehnen. Die „partition" nach FRAZER besteht nicht, wie einzelne Autoren angenommen haben, in einer Aufteilung des teilweise gespaltenen intraluminaren Fettes auf zwei Resorptionswege, sondern ist ein physikalisch-chemischer Verteilungsvorgang zwischen der feinemulgierten öligen und der wäßrigen Phase des Chymus (55).

Die wichtigste Voraussetzung der Fettverdauung ist die Anwesenheit von *Pancreassaft* im Chymus. Vermutlich ist es die Wirkung der im Pancreassaft reichlich vorhandenen *Lipase*, welche diese Förderung der Resorption bewirkt, *doch spielen* daneben möglicherweise noch andere Faktoren eine Rolle. Man hat früher die Notwendigkeit der Lipasewirkung als Beleg dafür angesehen, daß allein das Spaltprodukt

Die *Nomenklatur* der Fettsäuren verwendet zunächst einmal die Namen, welche den Substanzen von ihren Entdeckern gegeben wurden. Daneben kann jede Fettsäure aber auch durch den ihr entsprechenden Kohlenwasserstoff gekennzeichnet werden, also Buttersäure gleichzeitig als n-Butansäure, Palmitinsäure als n-Hexadecansäure (siehe Tabelle 77). Die Numerierung der C-Atome geschieht entweder

Tabelle 77. *Die wichtigsten Fettsäuren der tierischen Fette* (nach KLENK und DEBUCH)

	Name	Chemische Bezeichnung	Wichtige Vorkommen	Schmelzpunkt*
	a) Gesättigte Fettsäuren			
C_4	Buttersäure	n-Butansäure	Butter	−7,9
C_6	Capronsäure	n-Hexansäure	Butter, Kokosnußöl	−1,5 (−3,9)
C_8	Caprylsäure	n-Octansäure	Butter, Kokosnußöl	16,3
C_{10}	Caprinsäure	n-Decansäure	Butter, Kokosnußöl	31,3
C_{12}	Laurinsäure	n-Dodecansäure	Milchfett, Lorbeerkernöl	43,5
C_{14}	Myristinsäure	n-Tetradecansäure	Muskatnuß; in nahezu allen tierischen Fetten	53,8 (54,4)
C_{16}	Palmitinsäure	n-Hexadecansäure	Speck; in nahezu allen tierischen Fetten	62,5 (62,9)
C_{18}	Stearinsäure	n-Octadecansäure	Talg; in nahezu allen tierischen Fetten	69,6
C_{20}	Arachinsäure	n-Eicosansäure	Fischöle, Erdnußöl	76,2 (75,3)
C_{22}	Behensäure	n-Docosansäure	Erdnußöl, Rapssamen	80,5 (80,0)
C_{24}	Lignocerinsäure	n-Tetracosansäure	die meisten natürlichen Fette, Cerebroside	84,7 (84,1)
	b) Einfach ungesättigte Fettsäuren			
C_{14}	Myristoleinsäure	Δ^{9}-Tetradecensäure	Milchfett, Depotfett, Fischöle	flüssig
C_{16}	Palmitoleinsäure	Δ^{9}-Hexadecensäure	Milchfett, Depotfett, Fischöle	−1 (0)
C_{18}	Ölsäure	Δ^{9}-Octadecensäure (cis)	die meisten Fette und Öle	12 bis 17 (13)
C_{18}	Vaccensäure	Δ^{11}-Octadecensäure (trans)	Sommerbutter	39,5
C_{20}	Gadoleinsäure	Δ^{9}-Eicosensäure	Lebertran, Fischöle	25
C_{22}	Cetoleinsäure	Δ^{11}-Docosensäure	Fischöle	
C_{24}	Nervonsäure	Δ^{15}-Tetracosensäure	Cerebroside, Haifischöle	41,2 (42,7)
	c) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren			
C_{18}	Linolsäure	$\Delta^{9,12}$-Octadecadiensäure	Samenöle	−5 bis −12
C_{18}	Linolensäure	$\Delta^{9,12,15}$-Octadecatriensäure	Samenöl	−14,5
C_{20}	Arachidonsäure	Eicosatetraensäure	Leberfette, Phosphorlipoide	−50
C_{22}	Clupanodonsäure	Docosapentaensäure	Fischöle	−78
	d) Oxyfettsäuren			
C_{24}	Cerebronsäure	α-Oxy-n-Tetracosansäure	Cerebroside	100—101
C_{24}	Oxynervonsäure	α-Oxy-Δ^{15}-Tetracosensäure	Cerebroside	65

* Soweit die Angaben differieren, sind die von DEBUCH angegebenen Werte in Klammern gesetzt.

große von 1—2 μ), wurden dagegen nicht resorbiert Damit sind die Befunde über die isolierte Resorption natürlicher Fette aus ihren Gemischen mit Kohlenwasserstoffen dahingehend aufgeklärt, daß nicht ihre Herkunft sondern ihre Emulgierbarkeit unter physiologischen Bedingungen für die Resorption entscheidend ist Das Verhalten der Darmzellen gegenüber dem stoffwechselmäßig inerten Paraffin beweist daß sie Fetttropfchen aus dem Lumen in die Lacteale transportieren können ohne dabei eine chemische Reaktion mit der resorbierten Substanz einzugeben Manche Nachuntersucher waren allerdings nicht in der Lage, die Frazerschen Befunde zu bestätigen (13), während BERNHARD eine Mineralölresorption bis zu 25% fand (14)

Während die Wichtigkeit des Pancreassecretes für die normale Fettresorption kaum hoch genug veranschlagt werden kann, wird die Rolle der *Galle* meist überschätzt Ihre emulsionsfördernde Eigenschaft und ihre aktivierende Wirkung auf die Lipase wurde bereits beschrieben, doch geht auch bei völliger Abwesenheit von Galle eine Fettresorption vor sich Früher hatte WIELAND (15) angenommen, daß Verbindungen aus Cholsäure oder Deoxycholsäure und Fettsäuren, sog Choleinsäuren die relativ wasserlöslich sind, als Intermediärsubstanzen der Fettresorption in Frage kommen Diese Theorie hat keine physiologische Bedeutung, da in der Galle lediglich konjugierte Gallensäuren vorkommen, die völlig andere physikalische Eigenschaften *besitzen (53) (S 701)* VERZÁR *hat postuliert, daß an der Oberfläche der Schleim*hautzellen eine Schicht Gallensalze liegt, die mit den Fettsäuren leicht diffusible Komplexe bilden Nach Aufnahme dieser Komplexe in die Zelle sollten die Gallensäuren wieder in das Darmlumen zurückkehren, um ihre Rolle erneut zu übernehmen Versuche, die Bedeutung der Galle in quantitativen Bilanzen zu klären gehen wieder auf MUNK zurück der Hunden mit Gallenfisteln Talg oder Speck sowie die daraus hergestellten Fettsäuren fütterte Er fand, daß bei Abwesenheit der Galle die Fettsäuren besser resorbiert wurden als ihre Fette und kurzkettige Substanzen leichter als langkettige So wurde Speck zu 65% resorbiert, seine Fettsäuren zu 73% Talg nur zu 35% seine Fettsäuren zu 42% Beim Menschen fand SCHMIDT ungefähr 64% Ausnutzung der Fettzufuhr Für die Fettaufnahme ist Galle also dann wichtig wenn die Kost Fettsäuren mit hohen Schmelzpunkten enthält In frischer Galle sind Fette besser löslich als in Lösungen reiner gallensaurer Salze

Andere physiologische Substanzen, z B Phosphorlipoide und Cholesterin, mögen an der Fettresorption Anteil haben Es ist aber unwahrscheinlich daß *die Aufnahme der* Fettsäuren in die Schleimhautzelle als Phosphatid oder Cholesterinester erfolgt Eine weitere wichtige Frage ist die Resorption von Fetten in Anwesenheit anderer physiologischer Nahrungsbestandteile Hierüber gibt es noch sehr wenige Arbeiten obwohl diesem Problem zweifellos große praktische Bedeutung zukommt Auch die Sauerstoffversorgung der Darmwand spielt eine große Rolle, und bereits mäßige Verminderungen des Partiardruckes auf etwa 60 mm Hg schränken die Fettresorption meßbar ein (19)

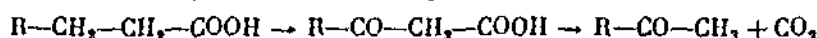
Störungen der Fettresorption

CLAUDE BERNARD hat bereits 1856 gesagt, daß das Pancreassecret für die Resorption von Fetten von großer Bedeutung ist Erst 1909 gelang es aber PRATT (20) am Hunde den eindeutigen Nachweis dafür zu erbringen, daß Unterbrechung der Ausführungsgänge des Pancreas zu einer starken Verminderung der Resorption von Eiweiß und Fett führt Diarrhoe ist ein weiteres wichtiges Symptom des Verschlusses des Ductus pancreaticus Die Absetzung von zwei oder mehr voluminösen und ungeformten Stühlen täglich ist meist ein Hinweis auf eine schwere *Insuffizienz des Pan*

In den *Fetten* der Fettdepots der Warmbluter stellen Palmitinsäure Stearinsäure und Ölsäure mehr als 90% der Gesamtfettsäuren wobei die Ölsäure meist mengenmäßig überwiegt Daneben werden kleine Mengen Linolsäure und Palmitoleinsäure gefunden Auch in der Milch überwiegen Ölsäure Palmitinsäure und Stearinsäure (65—90%) doch kommen daneben die niedrigeren Homologen einschließlich der Buttersäure in Konzentrationen von 11% (Myristinsäure) bis herab zu weniger als 1% (Caprylsäure) vor Neuerdings wurden vor allem von SHORLAND und HANSEN, auch verzweigte und ungeradzahlige Fettsäuren im Depot und Butterfett gefunden (61) Die Zusammensetzung des Körperfettes ist nach KLENK (2) von der am Ablagerungsort herrschenden Temperatur abhängig Hohe Temperaturen (Körperinneres) begünstigen die Ablagerung gesättigter Fettsäuren In der Subcutis werden Fette mit höherer Jodzahl abgelagert Auch die hohen Jodzahlen der Kaltbluterfette (Dorschlebertran 140—180 dagegen Hammeltalg 31) weisen auf diese Zusammenhänge hin Bei Warmblütern und Poikilothermen in warmer Umwelt ist die Zusammensetzung des Depotfettes daneben vornehmlich durch das Nahrungsfett bestimmt (62)

Die *Löslichkeit* der Fette entspricht der der Fettsäuren Biologisch wichtig ist die Löslichkeit fester Neutralfette in flüssigen Mit den meisten Lipoiden sind Neutralfette gut mischbar In Wasser sind Neutralfette unlöslich Dagegen lassen sie sich in Seifenlösungen leicht emulgieren

Das *Ranzigwerden* der Fette kann verschiedene Ursachen haben Die Doppelbindungen der ungesättigten Fettsäuren können durch Sauerstoff vor allem unter dem Einfluß des Lichtes gespalten werden wodurch Aldehyde entstehen (oxydatives Ranzigwerden) Aus Butter kann bei längerem Stehen Buttersäure die widerlich riecht freigesetzt werden (hydrolytisches Ranzigwerden) (Die Buttersäure kann durch sorgfältiges Auswaschen mit Natriumbicarbonat oder Durchblasen von Dampf durch die geschmolzene Butter entfernt werden) Pilze bauen die niedrigeren Homologe der gesättigten Fettsäuren beginnend mit der Myristinsäure zu Methylketonen ab (ketonisches Ranzigwerden die Grundlage der Reifung mancher Käsesorten)



$$R{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \rightarrow R{-}CO{-}CH_2{-}COOH \rightarrow R{-}CO{-}CH_3 + CO_2$$

Die chemische *Hydrolyse* der Neutralfette geschieht durch Erhitzen mit Wasser und einem Katalysator kann aber auch schon durch Behandlung mit überhitztem Wasserdampf erfolgen Als Katalysator kommt in erster Linie Alkali in Frage das jedoch durch die freiwerdenden Fettsäuren unter Bildung fettsaurer Salze (Seifen) neutralisiert wird und deshalb im Überschuß zugesetzt werden muß Die alkalische Hydrolyse wird auch *Verseifung* genannt Industriell wird zur Fettspaltung Twitchells Reagens eine Mischung starker organischer Säuren verwendet Die fermentative Spaltung der Neutralfette geschieht durch die *Lipasen* Diese Fermente sind *nahezu spezifisch für die Ester mehrwertiger Alkohole und sollten nicht verwechselt* werden mit den *Esterasen* welche die Ester einwertiger Alkohole spalten Die Geschwindigkeit der Spaltung durch Lipasen hängt von der Natur der zu spaltenden Fette ab ihrem Dispersionsgrad und der Anwesenheit einiger Substanzen darunter Gallensäure Salze und Calcium Die Wirkung einiger Lipasen wird auch von Heparin beschleunigt (58) vermutlich durch dessen Einfluß auf den Emulgierungszustand der Fette Die Reaktionsprodukte der lipatischen Fettspaltung in vitro sind Glycerin und da das pH Optimum bei 8 liegt Seifen daneben geringe Mengen Mono und Diglyceride Bis zur Herstellung des Endzustandes der Hydrolyse kommt es zu einem regen Austausch zwischen den Glyceriden und den freien Fettsäuren in der 1 und 3 Stellung des Glycerins (3) während die am zweiten Kohlenstoffatom veresterte

große von 1—2 μ) wurden dagegen nicht resorbiert Damit sind die Befunde über die isolierte Resorption natürlicher Fette aus ihren Gemischen mit Kohlenwasserstoffen dahingehend aufgeklärt daß nicht ihre Herkunft sondern ihre Emulgierbarkeit unter physiologischen Bedingungen für die Resorption entscheidend ist Das Verhalten der Darmzellen gegenüber dem stoffwechselmäßig inerten Paraffin beweist daß sie Fetttröpfchen aus dem Lumen in die Lacteale transportieren können ohne dabei *eine chemische Reaktion mit der resorbierten Substanz einzugehen* Manche Nachuntersucher waren allerdings nicht in der Lage, die Frazerschen Befunde zu bestätigen (13) während BERNHARD eine Mineralölresorption bis zu 25% fand (14)

Während die Wichtigkeit des Pancreassecretes für die normale Fettresorption kaum hoch genug veranschlagt werden kann wird die Rolle der *Galle* meist überschätzt Ihre emulsionsfördernde Eigenschaft und ihre aktivierende Wirkung auf die Lipase wurde bereits beschrieben doch geht auch bei völliger Abwesenheit von Galle eine Fettresorption vor sich Früher hatte WIELAND (15) angenommen daß Verbindungen aus Cholsäure oder Deoxycholsäure und Fettsäuren sog Choleinsäuren die relativ wasserlöslich sind als Intermediärsubstanzen der Fettresorption in Frage kommen Diese Theorie hat keine physiologische Bedeutung da in der Galle lediglich konjugierte Gallensäuren vorkommen, die völlig andere physikalische Eigenschaften besitzen (53) (S 701) VERZÁR hat postuliert daß an der Oberfläche der Schleimhautzellen eine Schicht Gallensalze liegt die mit den Fettsäuren leicht diffusible Komplexe bilden Nach Aufnahme dieser Komplexe in die Zelle sollten die Gallensäuren wieder in das Darmlumen zurückkehren um ihre Rolle erneut zu übernehmen Versuche die Bedeutung der Galle in quantitativen Bilanzen zu klären gehen wieder auf MUNK zurück der Hunden mit Gallenfisteln Talg oder Speck sowie die daraus hergestellten Fettsäuren fütterte Er fand daß bei Abwesenheit der Galle die Fettsäuren besser resorbiert wurden als ihre Fette und kurzkettige Substanzen leichter als langkettige So wurde Speck zu 65% resorbiert, seine Fettsäuren zu 73% Talg nur zu 35% seine Fettsäuren zu 42% Beim Menschen fand SCHMIDT *ungefähr 61%* Ausnutzung der Fettzufuhr Für die Fettaufnahme ist Galle also dann wichtig wenn die Kost Fettsäuren mit hohen Schmelzpunkten enthält In frischer Galle sind Fette besser löslich als in Lösungen reiner gallensaurer Salze

Andere physiologische Substanzen z B Phosphorlipoide und Cholesterin mögen an der Fettresorption Anteil haben Es ist aber unwahrscheinlich daß die Aufnahme der Fettsäuren in die Schleimhautzelle als Phosphatid oder Cholesterinester erfolgt Eine [illegible] Abwesenheit anderer physio[illegible] wenige Arbeiten obwohl [illegible] kommt Auch die Sauerstoffversorgung der Darmwand spielt eine große Rolle und bereits mäßige Verminderungen des Partiardruckes auf etwa 60 mm Hg schränken die Fettresorption meßbar ein (19)

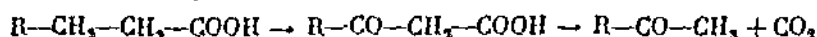
Störungen der Fettresorption

CLAUDE BERNARD hat bereits 1856 gesagt daß das Pancreassecret für die Resorption von Fetten von großer Bedeutung ist Erst 1909 gelang es aber PRATT (20) am Hunde den eindeutigen Nachweis dafür zu erbringen daß Unterbrechung der *Ausführungsgänge des Pancreas zu einer starken Verminderung* der Resorption von Eiweiß und Fett führt Diarrhoe ist ein weiteres wichtiges Symptom des Verschlusses des Ductus pancreaticus Die Absetzung von zwei oder mehr voluminösen und ungeformten Stühlen täglich ist meist ein Hinweis auf eine schwere *Insuffizienz des Pan*

In den *Fetten* der Fettdepots der Warmblüter stellen Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure mehr als 90% der Gesamtfettsäuren, wobei die Ölsäure meist mengenmäßig überwiegt. Daneben werden kleine Mengen Linolsäure und Palmitoleinsäure gefunden. Auch in der Milch überwiegen Ölsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure (65—90%), doch kommen daneben die niedrigeren Homologen einschließlich der Buttersäure in Konzentrationen von 11% (Myristinsäure) bis herab zu weniger als 1% (Caprylsäure) vor. Neuerdings wurden vor allem von SHORLAND und HANSEN auch verzweigte und ungeradzahlige Fettsäuren in Depot- und Butterfett gefunden (61). Die Zusammensetzung des Körperfettes ist nach KLENK (2) von der am Ablagerungsort herrschenden Temperatur abhängig. Hohe Temperaturen (Körperinneres) begünstigen die Ablagerung gesättigter Fettsäuren. In der Subcutis werden Fette mit höherer Jodzahl abgelagert. Auch die hohen Jodzahlen der Kaltbluterfette (Dorschlebertran 140—180, dagegen Hammeltalg 31) weisen auf diese Zusammenhänge hin. Bei Warmblütern und Poikilothermen in warmer Umwelt ist die Zusammensetzung des Depotfettes daneben vornehmlich durch das Nahrungsfett bestimmt (62).

Die *Löslichkeit* der Fette entspricht der der Fettsäuren. Biologisch wichtig ist die Löslichkeit fester Neutralfette in flüssigen. Mit den meisten Lipoiden sind Neutralfette gut mischbar. In Wasser sind Neutralfette unlöslich. Dagegen lassen sie sich in Seifenlösungen leicht emulgieren.

Das *Ranzigwerden* der Fette kann verschiedene Ursachen haben. Die Doppelbindungen der ungesättigten Fettsäuren können durch Sauerstoff, vor allem unter dem Einfluß des Lichtes, gespalten werden, wodurch Aldehyde entstehen (oxydatives Ranzigwerden). Aus Butter kann bei längerem Stehen Buttersäure, die widerlich riecht, freigesetzt werden (hydrolytisches Ranzigwerden). (Die Buttersäure kann durch sorgfältiges Auswaschen mit Natriumbicarbonat oder Durchblasen von Dampf durch die geschmolzene Butter entfernt werden.) Pilze bauen die niedrigeren Homologe der gesättigten Fettsäuren, beginnend mit der Myristinsäure, zu Methylketonen ab (ketonisches Ranzigwerden, die Grundlage der Reifung mancher Käsesorten).



$$R{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \rightarrow R{-}CO{-}CH_2{-}COOH \rightarrow R{-}CO{-}CH_3 + CO_2$$

Die chemische *Hydrolyse* der Neutralfette geschieht durch Erhitzen mit Wasser und einem Katalysator, kann aber auch schon durch Behandlung mit überhitztem Wasserdampf erfolgen. Als Katalysator kommt in erster Linie Alkali in Frage, das jedoch durch die freiwerdenden Fettsäuren unter Bildung fettsaurer Salze (Seifen) neutralisiert wird und deshalb im Überschuß zugesetzt werden muß. Die alkalische Hydrolyse wird auch *Verseifung* genannt. Industriell wird zur Fettspaltung TWITCHELLs Reagens, eine Mischung starker organischer Säuren, verwendet. Die fermentative Spaltung der Neutralfette geschieht durch die *Lipasen*. Diese Fermente sind nahezu spezifisch für die Ester mehrwertiger Alkohole und sollten nicht verwechselt werden mit den *Esterasen*, welche die Ester einwertiger Alkohol spalten. Die Geschwindigkeit der Spaltung durch Lipasen hängt von der Natur der zu spaltenden Fette ab, ihrem Dispersionsgrad und der Anwesenheit einiger Substanzen, darunter gallensaure Salze und Calcium. Die Wirkung einiger Lipasen wird auch von Heparin beschleunigt (58), vermutlich durch dessen Einfluß auf den Emulgierungszustand

regen Austausch zwischen den Glyceriden und den freien Fettsäuren in der 1- und 3-Stellung des Glycerins (3), während die am zweiten Kohlenstoffatom veresterte

wesentlich ist, daß die Störung der Fettresorption proportional dem Fettangebot immer nachweisbar bleibt. Auch dies steht im Gegensatz zu den Pancreaskrankheiten, wo bei relativ fettarmer Ernährung die Störung der Fettresorption nicht in Erscheinung tritt.

Die Störung der Fettresorption und der Resorption im allgemeinen beim Sprue-syndrom hat eine Reihe klinischer Folgen. So entsteht durch *Mangel an Vitamin D* ein niedriger Blutcalciumspiegel, der zu Tetanie und Osteoporosen führen kann. Besonders wichtig ist aber die schlechte Resorption der *höhermolekularen, gesättigten Fettsäuren*, die den gesamten Darm reizen, so daß es zu vermehrter Schleimsecretion und weiter verringerter Calciumresorption kommt. Durch *mangelhafte Kohlenhydrat*verdauung und bacterielle Glykolyse entstehen außerdem flüchtige, kurzkettige Fettsäuren (Propionsäure und Buttersäure), die ebenfalls zur Schleimhautreizung beitragen. Die Schleimhautreizung durch hochmolekulare Fettsäuren kann durch Zufuhr großer Dosen von Calcium (als Lactat) beseitigt werden, da dadurch weitgehend unschädliche Kalkseifen gebildet werden. Die Reizerscheinungen durch die kurzkettigen Fettsäuren sind dagegen nur durch Entzug ihrer Ausgangssubstanz, d. h. kohlenhydratarme Diät, angreifbar. In Tabelle 78 sind die verschiedenen Störungen des Fettstoffwechsels im Zusammenhang mit der Fettresorption noch einmal zusammengefaßt (nach Frazer (21)).

Die *Therapie der Fettresorptionsstörungen* bei Pancreaskrankheiten oder Verschluß der Gallenwege ist die Behandlung des Grundleidens bei gleichzeitiger Verabreichung fettarmer Kost, notigenfalls zusammen mit Gallensäuren und Pancreasextrakten. Viele Fälle von Resorptionsstörungen bei Sprue reagieren ausgezeichnet auf Cortison oder Hydrocortison. Dazu gebe man höhere Dosen Leberextrakt oder Folsäure. Außerdem ist die Fettzufuhr einzuschränken. Die zusätzliche Zufuhr der mangelhaft resorbierten Substanzen Eisen, Calcium, Phosphat, Vitamine A, B und D ist ebenfalls indiziert.

Tabelle 78. *Fettresorption bei verschiedenen Krankheiten* (nach Frazer (21))

	Coeliakie	Einheimische Sprue	Tropische Sprue	Postgastrektomiesyndrom	Ileitis regionalis	Verschluß-ikterus	Chronische Pancreatitis
Resorptionsstörung proportional der Zufuhr	+	+	+	—	—	—	?
Resorptionsstörung nur bei fettreicher Kost				+	+	+	+
Geringe Lipämie nach Fettmahlzeit	+	+	+	—	—	(+)	(+)
Niedere Serumphospholipoide	+	+	+	—	—	+	+
Niederes Serumcholesterin	+	+	+	—	—	+	+
Röntgenologische Schleimhautveränderungen	+	+	+	—	—	—	?
Flache orale Glucosetoleranzkurve	+	+	+	—	—	?	—
Macrocytäre Anämie	—	+	+	±	±	±	±
Microcytäre Anämie	+	±	—	—	—	—	—
Eisenmangel	+	+	+	—	—	—	—
Niedriges Serumcalcium, Tetanie	+	+	—	—	—	—	—
Vitamin B-Mangel	+	+	+	+	±	—	±

Die experimentelle Bearbeitung der Fettresorption beginnt im wesentlichen mit den klassischen Experimenten von IMMANUEL MUNK (4). Dieser Autor zeigte, daß der Chylus von Hunden aus dem Ductus thoracicus nicht Fettsäuren sondern Neutralfett enthält. Auch bei einem Patienten mit einer Lymphfistel im Bein stellte er im Chylus fast ausschließlich Neutralfett fest. Nach Zufuhr freier Erucasäure, die sich dadurch auszeichnete, daß sie in der übrigen Nahrung nicht vorkam, wurde nicht die freie Säure aus dem Chylus wiedergewonnen, sondern ein erucasäurehaltiges Glycerid. Untersuchung der Fette in der Schleimhaut des Darmes ergab eine Mischung von Fett und Fettsäuren, während bereits der Chylus der Lacteale wieder vorwiegend aus Neutralfetten bestand. Demnach mußte eine Resynthese von Fett in den Darmzotten stattgefunden haben. Aus seinen Ergebnissen schloß MUNK, daß sowohl Fett als auch Fettsäuren resorbiert werden.

Die Arbeiten der Autoren nach MUNK brachten eine Reihe weiterer wichtiger Ergebnisse. Aus diesen Arbeiten entwickelte sich allmählich eine vollständige Theorie der Fettresorption, die heute vielfach als die *klassische* oder die *lipolytische Theorie* bezeichnet wird. Sie besagt, daß die Neutralfette des Darmlumens vor ihrer Aufnahme in die Zellen der Darmzotten *vollständig hydrolysiert* werden und nach der Resorption eine sofortige *Resynthese* von Neutralfetten erfolgt, welche dann in die Lacteale weitergegeben werden. Eine Ergänzung zu der klassischen Theorie stellen die Versuche von VERZÁR (9) (1930) dar, der Ölsäure in isolierte Dünndarmschlingen einführte und ihre Resorption verfolgte. Ölsäure allein wurde unter seinen Versuchsbedingungen (im Gegensatz dazu S. 590) nicht resorbiert, wurden aber gleichzeitig [illegible]

Ölsäure vollständig gehemmt werden. Wurden die Resorptionsvorgänge histologisch verfolgt (10), so beobachtete man in den ersten zwanzig Minuten in den Mucosazellen nur freie Fettsäuren, während Neutralfette erst später auftraten. Zur Deutung dieser Versuche nahm man damals an, daß es nach der Resorption freier Fettsäuren zu deren Einbau in *Phosphorglyceride* kommt, die durch Abspaltung des Phosphorylrestes in Neutralfette (Diglyceride) verwandelt werden. In diesem Sinne legte man die Wirkung der Monojodessigsäure, welche Phosphatasen hemmt, und die Reihenfolge der histologisch beobachteten Resorptionsvorgänge aus. Tatsächlich ist Monojodacetat ein schweres Zellgift, das auch viele andere Reaktionen beeinflußt, und die histologischen Beobachtungen weisen nur darauf hin, daß die Fettresorption durch die Wirkung der Lipase eingeleitet wird, sagen aber nichts über die quantitative Bedeutung die [illegible]
großem Um [illegible]
Es wird abe [illegible]
Chylus wied [illegible]
men, ohne gleichzeitig die Phosphatidsynthese auszuschalten (12). Objektive Belege für die Rolle von Phosphatiden bei der Resorption von Fett und Fettsäuren fehlen immer noch.

Die *Aufnahme* der [illegible]
Theorie durch zwei M [illegible]
serlöslicher Komplexe [illegible]
und durch die intermediäre Phosphatidsynthese (VERZÁR) in die Schleimhautzelle, durch die ein ständiges Konzentrationsgefälle für Fettsäuren vom Darmlumen in die Schleimhautzelle aufrechterhalten werden würde.

eine Trübung des Serums durch feinste Fetttröpfchen Diese Trübung nimmt im Verlauf der ersten Stunden nach der Fettmahlzeit laufend zu, erreicht nach drei bis fünf Stunden ihren Höhepunkt und klingt dann langsam wieder ab (Abb 111) Bei diesem Abklingen der Lipämie gehen zwei Vorgänge parallel, nämlich die Abnahme des Plasmafettes durch seine Abgabe an Depots und Verbrennungsstellen und die Klärung des Plasmas durch dahingehende Reaktionen 1943 hat HAHN (22) die Beobachtung gemacht, daß die alimentäre Lipämie durch Injektion von *Heparin* innerhalb weniger Minuten zum Verschwinden gebracht werden kann (Abb 112) Später wurde festgestellt, daß dabei zunächst keine Änderung des chemisch zu bestimmenden Fettgehaltes auftritt (57), die Klärung der Lipämie also durch einen physikalischen Vorgang erfolgt sein muß, etwa die Bildung andersartiger Lipoproteinkomplexe oder das Auftreten eines emulsionsfördernden Stoffes Tatsächlich hat sich mit der Ultrazentrifuge zeigen lassen, daß aus großen, sogenannten „leichten Lipoproteinen" unter dem Einfluß von Heparin kleinere und schwerere Aggregate entstehen Der Verlauf der wichtigen *Lipämieklärungsreaktion geschieht zweistufig Zunächst* wird aus gewissen Plasmaeiweißen und Heparin unter dem Einfluß einer Substanz, die anscheinend besonders in Organen mit glatter Muskulatur vorkommt, vornehmlich im Herzen und im Pylorus, ein *Lipämieklärungsfaktor* gebildet (ANFINSEN (23)) Der Faktor geht mit dem lipämischen Serum eine Reaktion ein, die zu dessen Klärung führt (24) Diese zweite eigentliche Klärungsreaktion ist reversibel, beispielsweise durch Injektion von Protamin, einer Substanz, di

fluß von Heparin feiner

dem Plasma abtransport

geführt, teils rascher abgelagert (59, 60)

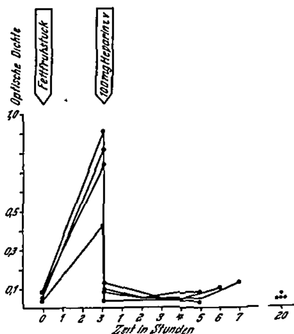


Abb 112 *Die Wirkung von Heparin auf die Plasmalipämie* (24) Ordinate Grad der Plasmatrübung Abszisse Zeit in Stunden Zu Beginn des Versuches Fettfrühstück, nach drei Stunden intravenöse Injektion von Heparin

Fettsäure resorbiert wird Diese These hat aber der experimentellen Prüfung nicht standgehalten Auf dem Höhepunkt der Fettresorption enthält der Darminhalt zu rund je einem Drittel freie Fettsäuren Monoglyceride sowie Diglyceride plus Triglyceride (3 6) und in den Lactealen findet man die gleichen Verhältnisse (7) Manchmal kann der Gehalt an Diglyceriden und Triglyceriden noch höher sein Werden gemeinsam mit Triglyceriden ebenso große Mengen von Monoglyceriden oder freien Fettsäuren verabreicht entsteht dennoch das gleiche Mischungsverhältnis (56) Demnach kann man eine vollständige Spaltung der Triglyceride heute nicht mehr als Voraussetzung ihrer Resorption ansehen Dagegen werden unphysiologische Ester wie Fettsäureäthylester (8), Palmitinsäurecetylester oder Laurinsäuremannitolester vollständig gespalten und die in ihnen enthaltenen Fettsäuren auf Grund der lipatischen Austauschreaktionen zum Teil in Glyceride eingebaut

Neben der bisher behandelten Frage welche chemischen Umsätze an der Fettresorption beteiligt sind stellen die Mechanismen die eine feine *Emulgierung* der Fette im Darm herbeiführen ein weiteres wichtiges Problem dar Diese Emulgierung erleichtert zwei Vorgänge Fermenteinwirkungen und Resorption Fette und freie Fettsäuren sind in Wasser unlöslich dagegen bilden Alkaliseifen in wäßrigen Medien sehr stabile, lösungsähnliche Suspensionen Seifenlösungen sind deutlich alkalisch die pH Werte im Dünndarm liegen jedoch zwischen 6 3 und 6,8 also im schwach sauren Bereich Deshalb kann nur ein Teil der freien Fettsäuren in einem seifenartigen Zustand vorliegen während der Rest wasserunlöslich bleibt Damit besteht für Neutralfette und Fettsäuren das gleiche Problem der feinen Emulgierung

Die Fähigkeit des Darmes Fette zu emulgieren ist außerordentlich Wird Olivenöl verabreicht, entsteht daraus im Rattendarm eine Emulsion von einer Teilchengröße von weniger als 0 5 μ die auch bei Entfernung aus dem physiologischen Milieu in vitro stundenlang stabil bleibt (5) Versuche solche Emulsionen experimentell nachzuahmen, ergaben daß eine Lösung von Ölsäure und Monostearat (Monoester des Glycerins mit Stearinsäure) in Olivenöl zusammen mit einer einprozentigen Lösung von gallensauren Salzen in Wasser zwischen pH 6 und 8,5 eine stabile Emulsion mit einer Teilchengröße von weniger als 0 5 μ ergibt Das Auftreten von *freier Ölsäure* und *Monoglyceriden* ist also eine Voraussetzung feinster Emulgierung Auf Grund dieses Befundes erklärt sich die Störung der Fettverdauung bei Lipasemangel dadurch daß eine gewisse Fettspaltung notwendig ist um emulgierungsfördernde Monoglyceride zu bilden Versuche mit Cetylsulfat bestätigen diesen Schluß Cetylsulfat ist einerseits ein starker Hemmstoff für Lipase andererseits besitzt es stark emulgierende Wirkung Wird es gleichzeitig mit Fett verabreicht so entsteht trotz der Hemmung der Lipase eine normale Fettresorption

Als Gegenargument gegen eine direkte feintropfige Resorption wurden die Ergebnisse von Versuchen gedeutet bei welchen Mischungen natürlicher Fette mit Lanolin Vaselin oder Petroleum gegeben wurden Aus diesen Gemischen resorbierte der Körper lediglich die natürlichen Fette während die Kohlenwasserstoffe und Wachse unresorbiert blieben Genau betrachtet sprachen diese Versuche nicht gegen die feintropfige Resorption sondern waren so zu deuten daß unter den geschilderten Bedingungen die Kohlenwasserstoffe nicht im gleichen Maße emulgiert werden Es gelang FRAZER Paraffinemulsionen herzustellen die er mit Hilfe von Cholesterin, Natriumoleat oder noch besser Cetylsulfat bis zu einer Teilchengröße von weniger als 0 5 μ verfeinern konnte Wurden diese feinen Emulsionen an Ratten verfüttert, so erfolgte eine 40%ige Resorption Emulsionen die nur geringgradig gröber waren (Teilchen

die Kurven nur schlecht reproduzierbar, sowohl bezüglich der Höhe des Gipfels als auch des Zeitpunktes, zu dem er erreicht wird

Während die alimentäre Hyperlipämie normalerweise nicht länger als sechs bis acht Stunden andauert, gibt es Personen, bei denen aus konstitutionellen Gründen die Hyperlipämie besonders hoch und stark ausgeprägt ist und nach einer fettreichen *Mahlzeit über 24 Stunden hinaus anhält Klares Nüchternplasma ist bei diesen Patienten* oft erst nach zwei Tagen fettarmer Ernährung zu erreichen Hier handelt es sich dann bereits um Grenzfälle zur Retentionshyperlipämie Wo die *Retentionshyperlipämie* die Grenzen der physiologischen alimentären Hyperlipämie verläßt



Abb 114 *Verlauf der Radioaktivität im Serum nach Gabe einer kleinen Dosis* (2—6 g) *mit* ^{131}*J jodierten Olivenols*

Abszisse Zeit in Stunden Ordinate Prozentsatz der zugeführten Radioaktivität pro 100 cm³ Serum Die glatten Linien wurden bei normalen Personen beobachtet, die gestrichelten bei Patienten mit Hyperlipämie

kann nicht eindeutig definiert werden da die chemischen und physikalischen Vorgänge bei der Fettablagerung noch weitgehend unbekannt sind *Vermutlich handelt* es sich aber doch nicht nur um eine Verzögerung normaler Vorgänge, sondern um eine echte Störung in den Organen der Fettverwertung, vor allem dem subcutanen Gewebe Als Ursache dafür sieht THANNHAUSER eine funktionelle Störung in der Fettpassage zwischen *Capillaren und Zellen an* Kennzeichnend *für die Retentionshyperlipämie* ist, daß sie zwar nicht auf kurzfristige fettarme Ernährung anspricht, durch rigoros fettfreie Diät im Verlauf von Wochen aber doch gesenkt werden kann, selbst wenn die Fettdepots noch reichlich Neutralfett enthalten Klinisch gehören die *idiopathischen Hyperlipämien* sowie *vermutlich die Hyperlipämie bei der Hypothyreose* (37) in die Gruppe der Retentionshyperlipämien

Die *Transporthyperlipämie* ist die Folge überschüssiger Fettmobilisierung aus den Depots Die Mechanismen der normalen Fettmobilisierung sind vermutlich neuraler Natur Werden alle zu einem *Stück Fettgewebe führenden Nerven an ihrer* Eintrittsstelle durchschnitten, so wird in diesem Stück sehr rasch Fett angehäuft, und zwar unabhängig vom Ernährungszustand des Tieres (54) (HAUSBERGER (28) WASSERMANN (27)) Hierbei tritt zunächst auch Glykogen auf (S 605) Es wird heute angenommen, *daß Stoffwechselprodukte, die bei vermehrter* Fettverbrennung auftreten nervöse Kontrollorgane zu der Abgabe fettmobilisierender Reize veranlassen, Genaueres ist aber noch unbekannt Die häufigste Form der Transporthyperlipämie wird

creas obgleich auch bei atrophierenden Krankheiten der Darmschleimhaut Fettstühle gefunden werden Die Ursache für die Diarrhoe und das große Volumen des Stuhles ist dessen hoher Fettgehalt da durch fettarme Ernährung auch bei völlig verschlossenem Ductus pancreaticus normale Stühle erreicht werden können

Die Erkennung eines *Fettstuhles* ist einfach Macroskopisch sieht der Stuhl wie von butterartigen Massen durchsetzt aus wenn die Neutralfette überwiegen sind dagegen Kristalle von Fettsäuren in größerem Maße vorhanden so bekommt der Stuhl einen grauen Metallglanz wie Aluminiumbronze Gelegentlich muß der Stuhl an verschiedenen Stellen mit dem Messer durchgeschnitten werden um die im Inneren liegenden Fettmassen nachzuweisen Falls ein Verdacht auf Fettstuhl besteht ist die Färbung mit Sudan III zu empfehlen Es färbt Neutralfett rot freie Fettsäuren orange Seifen nicht Aus letzteren setzt jedoch kurzes Aufkochen mit 30% Essigsäure die Fettsäuren frei Bestehen in Grenzfällen Zweifel so kann die Fettresorption mit Hilfe der *Schmidtschen Probekost* genauer geprüft werden Diese Kost enthält pro Tag neben 105 g Eiweiß 135 g Fett Bei ihrer Verabreichung entstehen bei Störungen der Fettresorption typische Fettstühle Den Fettstühlen ähnlich sehen die weißen Stühle bei Verschluß der Gallengänge oder bei Hepatitis Eine Probe auf die Anwesenheit von Gallenabkömmlingen ist deshalb in jedem Falle zu empfehlen Bei der Steatorrhoe von Patienten mit *Gallenkrankheiten* können einerseits Gallenpigmente fehlen andererseits vermehrt Fette im Stuhl auftreten Auf die physiologische Fettausscheidung wurde bereits bei der Besprechung der Stoffwechselbilanzen im ersten Kapitel hingewiesen

Während die Pathogenese der Steatorrhoe bei Krankheiten des Pancreas und der Gallenwege aus den Erörterungen der Physiologie der Fettresorption leicht verständlich ist bedarf das *Spruesyndrom* besonderer Erwähnung Dieses Syndrom besteht aus mangelhafter Fettresorption meist mit Diarrhoebefunden Darmblähungen einem typischen Röntgenbild der Darmschleimhaut Abwesenheit der Hyperlipämie nach Fettmahlzeit flacher oraler Glucosebelastungskurve Anämie Gewichtsverlust und Zeichen von Vitaminmangelkrankheiten Das Vorkommen des Syndroms beschränkt sich nicht auf die tropische Sprue es wird auch in unserer Gegend vorwiegend bei der idiopathischen Steatorrhoe (einheimische Sprue) bei der Coeliakie der Kinder bei atrophierenden Krankheiten der Darmschleimhaut und gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen im Abdomen beobachtet Zum Unterschied von den oben erwähnten Steatorrhoen bei Pancreas und Gallenwegsverschlüssen ist die Spruesteatorrhoe nicht spezifischer Genese sondern eine Folge allgemeiner Resorptionsstörungen wie dies die flache orale Glucosetoleranzkurve und die Vitaminmangelkrankheiten zeigen Die Beweglichkeit der Villi ist meist eingeschränkt sekundäre Atrophie ist häufig Vergleicht man die Fettresorption beim Spruesyndrom mit der normalen Fettresorption so werden folgende Befunde erhoben Normalerweise werden mehr als 95% der zugeführten Fette resorbiert bei Sprue 50 bis 80% In den Faeces werden

Schmelzpunkt und niedriger Jodzahl Betrachtet man die Fettresorption von der Seite der Blutfette aus so findet man im Nüchternblut niedere Phosphorlipoid und Cholesterinwerte nach Fettmahlzeiten nur geringe Anstiege des Blutfettes sowohl bei chemischer Bestimmung als auch bei Zählung der Chylomicronen Besonders

Storungen des intracellularen Stoffwechsels die zu *intracellularen* Anhaufung von Fett fuhren werden gewohnlich als fettige Degeneration oder Fettphanerose bezeichnet Diese fettige Degeneration ist durchaus nicht auf die Pathologie der Tierwelt beschrankt sondern kann unter geeigneten Bedingungen selbst in der Hefe *erzeugt werden* Bei Storungen des intracellularen Fettstoffwechsels dieser Art kommt es jedoch beim Menschen nicht zu Hyperlipamie Krankheiten mit Storungen des intracellularen Lipoidstoffwechsels *wie die Gauchersche Krankheit, die* Niemann Picksche Krankheit oder die Schuller Christiansche Krankheit fuhren trotz gegenteiliger Angaben in der Literatur weder zu einer Vermehrung der entsprechenden Lipoide im Plasma noch zu Hyperlipamie oder Lipamie Wenn bei der Niemann Pickschen Krankheit gelegentlich lipamische Zustande gesehen werden so sind sie entweder durch einen schweren Leberschaden oder durch Inanition also als Transport hyperlipamie zu erklaren

Hyperlipamische Xanthomatosen

Wenn die Konzentration der Neutralfette im Plasma sehr hoch ist kommt es in vielen Fallen zur Bildung von hyperlipamischen Xanthomen der Haut (Abb 116) Die Ursache der Hyperlipamie spielt dabei keine wesentliche Rolle Nicht alle Krankheiten bei denen eine Hyperlipamie auftreten kann fuhren zu Xanthombildung da bei manchen die xanthombildende Konzentration nur ausnahmsweise erreicht wird So sind zum Beispiel beim Myxodem wo *Hyperlipamie recht haufig beobachtet wird* Xanthome sehr selten Auch scheint die Bereitschaft Xanthome zu bilden individuell *verschieden zu sein Geringgradige Hyperlipamien konnen* bei klarem Plasma bestehen xanthombildende Neutralfettkonzentrationen gehen aber immer mit milchiger Trubung des Plasmas mit *Lipamie* einher Isoliert ist die Hyperlipamie nur bei der alimentaren Form bei den pathologischen Hyperlipamien kommt es gleichzeitig zu Hypercholesterinamie und Hyperphosphatidamie (Tab 79)

eine fettspeichernde Lasion ... Das Gewebe ist aus ...

die in streifiger oder wirbelartiger Anordnung in einer kollagenartigen Grundsubstanz *liegen* (Abb 115) Schaumzellen kommen nur vereinzelt vor Daneben findet man vor allem am Rand der Xanthome entzundliche Veranderungen mit extracellularen Fettablagerungen in den perivascularen Gewebsspalten Eine Verwechslung mit den Xanthomen der essentiellen hypercholesterinamischen Xanthomatose ist nicht moglich da diese aus einer dichten Anhaufung von Schaumzellen umgeben von Granulomgewebe mit *Riesenzellen bestehen (S 667 und Abb 134) Diese Schaumzellen* enthalten kein Fett sondern Cholesterin Neben den eruptiven Xanthomen werden bei den Hyperlipamien gelegentlich auch Xanthome beobachtet die aus dichtgepack

...nami ... Xan ... *nden*

thome bei Hyperlipamie sind als Folge der mit der Hyperlipa...

Hypercholesterinamie anzusehen

Die Neigung der hyperlipamischen Xanthome nach Aufhebung der *Hyperlipamie* fortzubestehen ist von Fall zu Fall sehr verschieden Die sekundaren hyperlipamischen *Xanthome schwinden mit der Beseitigung* der Grundkrankheit bei der idiopathischen Form ist es meist moglich durch sehr fettarme Kost die Xanthome zum Verschwinden zu bringen Schwere Falle idiopathischer Hyperlipamie konnen sich als therapieresistent erweisen

creas obgleich auch bei atrophierenden Krankheiten der Darmschleimhaut Fettstuhle gefunden werden Die Ursache fur die Diarrhoe und das große Volumen des Stuhles ist dessen hoher Fettgehalt da durch fettarme Ernährung auch bei völlig verschlossenem Ductus pancreaticus normale Stuhle erreicht werden konnen

Die Erkennung eines *Fettstuhles* ist einfach Macroskopisch sieht der Stuhl wie von butterartigen Massen durchsetzt aus wenn die Neutralfette uberwiegen sind dagegen Kristalle von Fettsäuren in größerem Maße vorhanden so bekommt der Stuhl einen grauen Metallglanz wie Aluminiumbronze Gelegentlich muß der Stuhl an verschiedenen Stellen mit dem Messer durchgeschnitten werden um die im Inneren liegenden Fettmassen nachzuweisen Falls ein Verdacht auf Fettstuhl besteht ist die Färbung mit Sudan III zu empfehlen Es färbt Neutralfett rot freie Fettsäuren orange Seifen nicht Aus letzteren setzt jedoch kurzes Aufkochen mit 30% Essigsäure die Fettsäuren frei Bestehen in Grenzfallen Zweifel so kann die Fettresorption mit Hilfe der *Schmidtschen Probekost* genauer gepruft werden Diese Kost enthält pro Tag neben 105 g Eiweiß 135 g Fett Bei ihrer Verabreichung entstehen bei Storungen der Fettresorption typische Fettstuhle Den Fettstuhlen ähnlich sehen die weißen Stuhle bei Verschluß der Gallengange oder bei Hepatitis Eine Probe auf die Anwesenheit von Gallenabkommlingen ist deshalb in jedem Falle zu empfehlen Bei der Steatorrhoe von Patienten mit *Gallenkrankheiten* konnen einerseits Gallenpigmente fehlen andererseits vermehrt Fette im Stuhl auftreten Auf die physiologische Fettausscheidung wurde bereits bei der Besprechung der Stoffwechselbilanzen im ersten Kapitel hingewiesen

Während die Pathogenese der Steatorrhoe bei Krankheiten des Pancreas und der Gallenwege aus den Erorterungen der Physiologie der Fettresorption leicht verständlich ist bedarf das *Spruesyndrom* besonderer Erwähnung Dieses Syndrom besteht aus mangelhafter Fettresorption meist mit Diarrhoebefunden Darmblähungen einem typischen Rontgenbild der Darmschleimhaut Abwesenheit der Hyperlipämie nach Fettmahlzeit flacher oraler Glucosebelastungskurve Anämie Gewichtsverlust und Zeichen von Vitaminmangelkrankheiten Das Vorkommen des Syndroms beschränkt sich nicht auf die tropische Sprue es wird auch in unserer Gegend, vorwiegend bei der idiopathischen Steatorrhoe (einheimische Sprue) bei der Coeliakie der Kinder bei atrophierenden Krankheiten der Darmschleimhaut und gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen im Abdomen beobachtet Zum Unterschied von den oben erwähnten Steatorrhoen bei Pancreas und Gallenwegsverschlussen ist die Spruesteatorrhoe nicht spezifischer Genese sondern eine Folge allgemeiner Resorptionsstorungen wie dies die flache orale Glucosetoleranzkurve und die Vitaminmangelkrankheiten zeigen Die Beweglichkeit der Villi ist meist eingeschränkt sekundäre Atrophie ist haufig Vergleicht man die Fettresorption beim Spruesyndrom mit der normalen Fettresorption so werden folgende Befunde erhoben Normalerweise werden mehr [illegible]

Seite der Blutfette aus so findet man im Nuchternblut niedere Phosphorlipoid und Cholesterinwerte nach Fettmahlzeiten nur geringe Anstiege des Blutfettes sowohl bei chemischer Bestimmung als auch bei Zählung der Chylomicronen Besonders

Kachexie und Anämien vor. Nicht bei allen genannten Krankheiten werden Xanthome beobachtet. Durch Ausschluß der sekundären Formen geschieht die Diagnose der idiopathischen Hyperlipämie, bei ihr wird *nicht selten eine Hepatosplenomegalie* beobachtet. Von einigen Autoren werden pancreatitisähnliche Anfälle als Folge der Lipämie angesehen. THANNHAUSER hält dagegen die Hyperlipämie für eine Folge der Pancreatitis. Bei serologischen Routineuntersuchungen werden nicht allzu selten leicht lipämische Seren angetroffen, doch klären sich die meisten Fälle durch Kontrolle nach zwei Fasttagen als persistierende alimentäre Lipämien auf. Andererseits ist die idiopathische Hyperlipämie häufiger als vermutet; nicht wenige Kranke werden durch Zufall entdeckt.

Bei der *idiopathischen Hyperlipämie* (essentielle Hyperlipämie, splenomegale Lipoidose Bürger Grütz), einer gelegentlich familiär auftretenden Krankheit unterscheidet man eine kindliche Form und eine Erwachsenenform. Die kindliche Form geht fast immer mit Xanthomen und Hepatosplenomegalie einher (oder wird dadurch entdeckt), während bei der Erwachsenenform Xanthome in rund der Hälfte der Fälle und Hepatosplenomegalie nur selten beobachtet werden. Im Serum oder Plasma ist das Neutralfett enorm vermehrt (auf 3—10 g%), während Cholesterin und Phosphorlipoide selten mehr als das Doppelte des Normalen betragen. Gelegentlich treten Hyperglykämie und leichte Glucosurie auf (S. 604).

Die beherrschenden Zeichen gehen von Haut und Abdomen aus. Auf der *Haut* kommen vor allem *eruptive, hyperlipämische Xanthome* vor. Dies sind gelbliche Papeln mit einem Stich ins Orange, die mit dem Steigen und Fallen des Plasmafettes kommen und gehen und meist von einem schmalen roten Hof umgeben sind (Abb. 116). Die

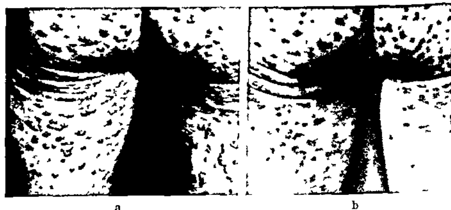


Abb. 116. *Eruptive hyperlipämische Xanthome (a), nach deren Abheilen zunächst eine rot pigmentierte Stelle bleibt (b).* (Fall von W. F. LEVER.)

Prädilektionsstellen sind das Gesäß, der Nacken, die Knie und die Extensorseiten der Arme, daneben werden eruptive Xanthome an den Lidern, den Wangen, den Lippen und, tophusähnlich, an den Ohren gefunden. Auch die Schleimhaut des *Mundes* kann betroffen sein, gelegentlich auch jede andere Stelle. In einem Fall wurden außerdem strangartige Infiltrationen zwischen den Xanthomen, in einem anderen vesiculäre *Läsionen*, die nach Aufbrechen Geschwüre hinterließen, beobachtet. Wenn eruptive Xanthome unter fettarmer Kost abheilen, verbleiben nicht selten hyperpigmentierte Stellen. An Ellbogen, Knien, Füßen und Händen werden nach jahrelanger Dauer der

Verhalten der Fette im Plasma

Das normale Serum enthält auch in nüchternem Zustand Neutralfett und Lipoide sowie Cholesterin und Cholesterinester. Obwohl beinahe alle diese Substanzen wasser unlöslich sind und mit Wasser günstigstenfalls zu trüben Emulsionen vereinigt werden können, ist das Nüchternserum doch klar und vollkommen durchsichtig. Diese feinste Dispersion der Fette und Lipoide im Serum kommt durch eine *Bindung an Eiweiße* zustande. Genaueres darüber steht im Kapitel über Lipoide. An der Lösung von Neutral fett im Plasma sind vermutlich Phosphorglyceride beteiligt, jedenfalls kann durch Inkubation von Plasma mit Lecithinasen eine Trübung durch Neutralfett erzielt werden.

Die *Nomenklatur* der Vermehrung der Fette im Plasma wird zweckmäßigerweise so gehandhabt, daß die Vermehrung eines genau bestimmten Anteils durch das Präfix „Hyper" gekennzeichnet wird. Danach ist eine *Vermehrung des Neutralfettes* als *Hyperlipämie*, eine Vermehrung der Phosphorlipoide als Hyperphosphatidämie usw. zu bezeichnen. Der Ausdruck *Lipämie* dagegen bezeichnet die sichtbare Trübung des Serums, ganz gleich welcher Genese, wobei die Trübung allerdings meist durch Neutralfett zustande kommt. Unzulässig ist es, von einer Hyperlipämie zu sprechen, wenn lediglich unspezifische Methoden zur Fettanalyse verwendet wurden. Gehen diese Methoden im Effekt auf eine Trübungsmessung hinaus (Photometrie, Nephelometrie, Zählung der Chylomicronen), so spricht man auch hier von Lipämie, anderenfalls ist es zweckmäßiger, die Methode anzugeben, also etwa von einer Vermehrung der wägbaren oder der färbbaren Gesamtlipoide zu sprechen.

Während im Nüchternblut die Fette und Lipoide gelöst, d. h. molekulardispers sind, erfolgt *nach fettreichen Mahlzeiten* durch Einstrom des Chylus in die Blutbahn

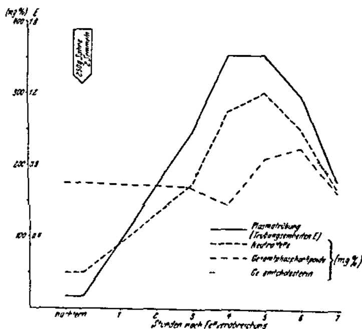


Abb. 111. *Verhalten der Plasmatrübung und einzelner Fettfraktionen des Plasmas nach oraler Fettverabreichung.* (Mittelkurve aus vielen Versuchen, besonders das Verhalten von Phosphorlipoiden und Cholesterin ist uneinheitlich.)

werden Sie sind als Folge der Hyperlipämie aufzufassen, da sie durch fettarme Diät ohne weitere Behandlung oder Kohlenhydratbeschrankung zum Verschwinden gebracht werden konnen Mit Diabetes mellitus haben sie nichts zu tun Diabetische Xanthome kommen fast nur bei schweren, schlecht eingestellten Diabetesfallen vor sie verschwinden nach ausreichender Insulinbehandlung gemeinsam mit der Lipämie während die Xanthome der idiopathischen Hyperlipämie mit Glucosurie nicht auf Insulin, wohl aber auf fettfreie Kost ansprechen Die Differentialdiagnose gegen die anderen sekundären Hyperlipämien ergibt sich meist von selbst Eine besondere Ausnahme bildet die Hyperlipämie der Pancreaskrankheiten

Bei Patienten mit akuter *Pancreatitis* wird eine *Hyperlipamie* beobachtet, die zum Ausbruch von Xanthomen fuhren kann Über die Pathogenese dieser Hyperlipamie bestehen sich stark widersprechende Ansichten Einige Autoren halten sie fur diabetisch Es gibt jedoch Falle von Pancreatitis mit Hyperlipamie ohne Diabetes Die Hyperlipämie pancreatektomierter Hunde kann durch Futterung von rohem Pancreas oder einem Extrakt daraus behoben werden, ohne daß dadurch der Pancreasdiabetes dieser Tiere beeinflußt wird so daß man auch deshalb annehmen muß daß die Hyperlipämie bei Pancreasschädigung nicht durch einen eventuell gleichzeitig vorkommenden Diabetes zu erklären ist, sondern eine davon unabhängige Ursache hat In neuerer Zeit haben KLATSKIN und GORDON (36) die Hypothese aufgestellt daß die Hyperlipämie nicht nur als Folge, sondern auch als Ursache von Pancreatitisattacken in Frage kommt Sie beobachteten Falle, bei denen Hautxanthome vor dem ersten pancreatitischen Schub festgestellt wurden, und Fälle von Pancreatitis und Hyperlipamie, bei denen andere Familienmitglieder asymptomatische Hyperlipämien aufweisen, dies spricht nach ihrer Ansicht dafur, daß die Hyperlipamie zeitlich vor ausge [illegible]
uber [illegible]
ment [illegible]
Syndroms aus Pancreatitis und Hyperlipämie entspricht einer Kombination beider *Grundkrankheiten, außerdem kommt bei langerem Bestehen* Hepatosplenomegalie vor Die Prognose ist durch die beiden Grundkrankheiten gegeben, ebenso die Therapie

Die ohne Zweifel häufigste Ursache fur das Auftreten eruptiver hyperlipämischer Xanthome ist auch heute noch ein *schlecht eingestellter Diabetes mellitus mit Transporthyperlipamie* In diesen Fallen, die histologisch mit den beschriebenen *identisch* sind, spricht man von Xanthoma diabeticorum Die Hyperlipamie der Diabetiker kann Hohen erreichen die sonst nicht beobachtet werden So wurden wiederholt Serum Gesamtfettgehalte um 20% beobachtet (Sahne enthalt 24% Fett) sowie Cholesterinwerte von 1600 mg% Es ist deshalb kein Wunder, wenn die Eruptionen recht plotzlich vor sich gehen konnen Ihr Aussehen und ihre *Pradilektionsstellen* sind die gleichen wie bei den anderen Hyperlipämien Daneben kommt in den Handflächen und Fußsohlen die Xanthosis diabetica vor, sie entsteht durch eine Ablagerung von Carotin dessen Spiegel im Blut ebenfalls erhoht ist

Die Therapie der diabetischen Hyperlipamie besteht in guter Einstellung des Diabetes auf normale Blutzuckerwerte Die Prognose ist insofern ernst, als das Auf [illegible] man
[illegible] per
[illegible] cher

Gefaßschaden zusammenzuhangen

Die Frage, ob Heparin auch physiologischerweise eine Funktion bei der Plasmaklärung besitzt, ist noch ungeklärt, wenn auch gewisse Versuche an Hunden dafür zu sprechen scheinen. Jedenfalls ist die lipämieklärende Wirkung des Heparins physiologisch wesentlicher als seine gerinnungshemmende, denn die Lipämieklärung wird bereits durch Heparinmengen erreicht, die noch keinen meßbaren Einfluß auf die Blutgerinnung ausüben (24).

Hyperlipämie

Hyperlipämie ist die Vermehrung von Neutralfett im Plasma. Sie kommt zustande, wenn die Aufnahme von Fett ins Plasma größer wird als die Abgabe daraus. Die Fettaufnahme erfolgt im wesentlichen aus den Organen der Verdauung oder aus den Fettdepots, die Fettabgabe an die Organe der Fettverbrennung oder an die Fettdepots (Abb. 113). Die Fettdepots stellen also gewissermaßen Abstellgeleise dar, in die überschüssiges Nahrungsfett abgeschoben werden kann und aus denen Fett bei Bedarf wieder mobilisiert wird. Das häufige Vorkommen der Hyperlipämie ist damit zu erklären, daß die Ablagerung von Fett in den Depots langsam vor sich geht. Außerdem ist die Mobilisierung von Depotfett ein verhältnismäßig selbständiger Vorgang.

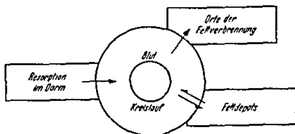


Abb. 113. *Schematische Darstellung der Regulierung des Plasmafettspiegels*

Eine logische Einteilung der Hyperlipämieformen geht, wie THANNHAUSER dies gezeigt hat, am besten von dem Verhalten der Depots aus. Wird aus den Depots mehr Fett an das Plasma abgegeben, als in der Zeit verbrannt wird, so steigt der Fettspiegel, bis sich Abgabe und Verbrennung die Waage halten. Kennzeichnend für diesen Zustand ist also der vermehrte Transport von Fett an die Orte der Verbrennung, deswegen spricht man von Transporthyperlipämie. Eine Störung der Fettabgabe vom Serum an die Organe und die Depots wird dagegen als Retentionshyperlipämie bezeichnet; die physiologische Form der Retentionshyperlipämie ist die alimentäre Hyperlipämie. Einige Sonderformen sind schwer zu klassifizieren.

Die *alimentäre Hyperlipämie* kommt dadurch zustande, daß auf dem Höhepunkt der Fettresorption der Fetteinstrom rascher erfolgt als die Fettablagerung. Nachdem die alimentäre Hyperlipämie eine Erscheinung ist, die bereits bei der Zufuhr mäßiger Fettmengen (z. B. 250 g Sahne) beim Gesunden angetroffen wird, muß die Fettablagerung ein bereits physiologischerweise träger Prozeß sein. Das Ausbleiben der alimentären Hyperlipämie ist als Ausdruck einer verzögerten oder verminderten Fettresorption anzusehen, wie sie bei Krankheiten der Gallenwege oder des Pancreas (25), bei Amyloidose oder chronischen Enteritiden (25), selten auch bei der Lebercirrhose (26) beobachtet wird. Der diagnostische Wert der alimentären Hyperlipämie (Fettbelastungskurven) ist aber nur gering, denn auch bei ein und derselben Person sind

An der grundsätzlichen Richtigkeit der Knoopschen Lehre von der *β-Oxydation* der Fettsäuren besteht heute kein Zweifel mehr, wenn man auch erkannt hat, daß alle Reaktionen nicht die freie Fettsäure, sondern ihre Verbindung mit Coenzym A betreffen (S. 160). Demnach wird die Oxydation eingeleitet durch die Bildung des Coenzym-A- (CoA-)Derivates („Aktivierung der Fettsäure"), vermutlich folgendermaßen:



Der weitere Abbau ist vor allem durch LYNEN aufgeklärt worden (46, 47) (Abb. 43). Er bedarf der Wirkung von vier Fermenten:

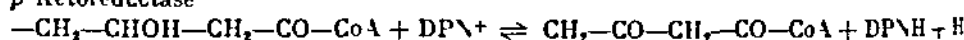
Äthylenreductase



Crotonase



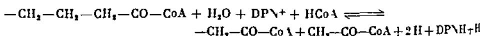
β-Ketoreductase



β-Ketothiolase

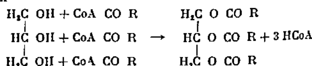


Summarisch lautet die Gleichung:



Nachdem bei dieser Reaktion immer wieder eine Fettsäure-CoA-Verbindung entsteht, spricht man auch von einer Kreislaufreaktion oder dem Knoop-Lynen-Cyclus. Der von LYNEN selber geprägte Ausdruck Spirale wäre vorzuziehen. Alle ihre Reaktionen sind umkehrbar, unter Beteiligung der vier Fermente kann also aus der CoA-Verbindung einer Fettsäure, Acetyl-CoA und DPNH sowie Wasserstoff die um zwei C-Atome höhere Fettsäure-CoA-Verbindung aufgebaut werden.

Die Synthese von Neutralfett und Lipoiden (S. 628) könnte dann nach folgendem Schema weiterlaufen:



Auch die Fettsäuren mit ungeraden Zahlen von C-Atomen werden durch die β-Oxydation abgebaut. Hierbei entsteht als Endprodukt Propionsäure, über deren Abbau man noch nicht ausreichend unterrichtet ist. Verzweigte Fettsäuren spielen im Stoffwechsel keine wesentliche Rolle. Wo sie dennoch auftreten, werden sie teils durch verschiedene Mechanismen oxydiert und gespalten, teils ausgeschieden.

Als *ω-Oxydation* (nach VERKADE) bezeichnet man die Oxydation von Fettsäuren am endständigen C-Atom zur entsprechenden Dicarbonsäure. Die ω-Oxydation ist ein Sonderfall der „*Methyloxydation*" (48), das heißt der Oxydation des Methylkohlenstoffes eines Kohlenwasserstoffes. Sie betrifft, in geringem Umfange, ausschließlich Fettsäuren mittlerer Kettenlänge (C_8 und C_{10}). Für den Abbau der Fettsäuren ist die ω-Oxydation nicht von quantitativem Belang. Die Methyloxydation ermöglicht die Verbrennung von Paraffinen, Alkylbenzolen und ähnlichen Substanzen durch Einführung einer Carboxylgruppe in das Molekül.

bei *vermehrter Fettverbrennung* gefunden. Diese kommt vornehmlich vor bei Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels wie bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, Phlorizindiabetes und Glykogenspeicherkrankheit, außerdem bei Hunger und anderen Krankheiten mit Störungen der Nahrungsaufnahme, solange noch Fettdepots vorhanden sind. Die Hungerlipämie sieht PETERS (49) als Folge der bei Hunger häufigen Ketose an. Ein anderer Typ der Transporthyperlipämie wird bei *Fettleber* beobachtet. Hier ist die Leber das Hauptorgan der Fettverbrennung, relativ insuffizient,

Tabelle 79. *Serumfette bei idiopathischer Hyperlipämie, Nephrose diabetischer Hyperlipämie und Hypothyreose.* Fall 1, 2 und 4 nach THANNHAUSER, Fall 5 nach (37). Angaben in mg%

	Fall 1	*Fall 2*	*Fall 3*	*Fall 4*	*Fall 5*
	Idiopathische Hyperlipämie		Nephrose	Diabetes	Myxödem
Gesamtfettsäuren	5196	2994	1500	9120	2056
Neutralfett	4477	2342	958	—	1582
Gesamtcholesterin	693	525	452	1100	380
Freies Cholesterin	323	221	155	520	140
Estercholesterin	370	304	297	580	240
Gesamtphosphorlipoide	810	563	510	570	422
Lecithin und Kephalin	685	—	—	—	—

so daß es zu einer Anstauung von Fett im Plasma kommt. Während bei Diabetes, angesichts der vermehrten Fettverbrennung, eine vermehrte Mobilisierung von Fett

hyperlipämie angesehen. Je nach Lage des Falles kann es sich dabei um Hyperlipämie durch Unterernährung (z. B. bei schwerer Tuberkulose) oder durch Leberschaden (z. B. bei Niemann-Pickscher Krankheit) handeln. Theoretisch wäre zu erwarten, daß die Transporthyperlipämien durch fettfreie Diät nicht beeinflußt werden können. In den meisten klinischen Fällen wird eine solche Kostform ohnedies nicht zulässig sein.

Ein Sonderfall der Transporthyperlipämie liegt bei der *Lipoidnephrose* vor. Dieses Krankheitsbild ist unter anderem durch niedrige Plasmaeiweißkonzentration und hohen Fett- und Lipoidspiegel gekennzeichnet. Für die Pathogenese dieser nephrotischen Hyperlipämie kommen zwei Erklärungen in Frage. Die eine fußt auf der Beobachtung, daß bei Hunden Nephrektomie zu Hyperlipämie führt (29), und hält eine renale Kontrolle der Plasmafettspiegel für wahrscheinlich. Die andere, vermutlich zutreffendere Erklärung beruht auf Versuchen von BARKER und KIRK (30), die Hunden Blutplasma dadurch entzogen, daß sie große Mengen Blut durch gewaschene in physiologischer Kochsalzlösung suspendierte Erythrocyten ersetzten. Im Verlauf solcher Plasmapheresevers uche entstehen nicht nur Hypoproteinämie und Ödeme wie bei der Nephrose, sondern auch Hyperlipämie. Demnach scheint eine Verminderung des kolloidosmotischen Druckes die Fettdepots zur Fettabgabe anzuregen. Von den anderen Hyperlipämien unterscheidet sich die nephrotische auch dadurch, daß Cholesterin und Phosphorlipoide etwas stärker erhöht sind.

Zur Zeit der Eibildung findet man bei Vögeln eine Hyperlipämie (31), die Ausdruck des Transportes von Fett aus den fettbildenden Organen in die Eierstöcke ist. Für die menschliche Physiologie ist diese Lipämie als Modell von einer gewissen Bedeutung. Nach THANNHAUSER zählt sie zur Klasse der Transporthyperlipämien.

Chem 97 (1916), 1 — 16 TIDWELL, H C · J Biol Chem 182 (1950), 405 — 17 BLOOM B CHAIKOFF, I L, REINHARDT, W O, ENTENMAN, C, und DAUBEN, W G J Biol Chem 184 (1950), 1 — 18 BOLLMAN, J L, FLOCK, E V, CAIN, J C, und GRINDLAY, J H Amer J Physiol 163 (1950), 41 — 19 MCLACHLAN, P L, und THACKER, C W Amer J Physiol 143 (1945), 391 — 20 PRATT, J H, LAMSON, P D, und MARKS, H K Transact Ass Amer Physicians 24 (1909), 366 — 21 FRAZER, A C · Brit Med J 2 (1949) 769 — 22 HAHN, P F Science 98 (1934), 19 — 23 ANFINSEN, C B, BOYLE, E, und BROWN, R K Science 115 (1952), 583 — 24 SEITZ, W, und ZÖLLNER, N Medizinische 1955 955 — 25 BURGER, M Dtsch med Wschr 58 (1932), 582 — 26 WENDT, H Klin Wschr [illegible]

[illegible]

Arch Int Med 45 (1930), 319 — 31 RIDDLE, O Proc. Amer Phil Soc 66 (1927), 49[illegible] — 32 MALMROS, H, SWAHN, B, und TRUEDSSON, E · Acta med Scand 149 (1954), 91 — 33 L[illegible] — 34 [illegible] SMITH, P A J und [illegible] r, AYLWARD F X [illegible] LATSKIN G und [illegible] d Wschr 80 (1955 [illegible] TTEN, D, jr, und [illegible] OCH, K, und ANKER, H S J Biol Ch[illegible] E J Physiol, London, 1[illegible] 43 MIRSKI, A Biochem [illegible] (1939), 240 — 45 BURR, [illegible] 587 — 46 LYNEN, F, u[illegible] und [illegible] B [illegible] F [illegible] WINKLER, [illegible] und NAILER, R Arch Path [illegible] — 52 BORGSTROM, B Biochi[illegible] Physiol Rev 85 (1955), 178 [illegible] A C Science 120 (1954), 39[illegible]

[illegible]), 578 — 60 GROSSMA[illegible] [illegible]6, BECKER, G H, RALL[illegible] — 61 SHORLAND, F B [illegible]ature 170 (1952), 924 — [illegible]ochem J 61 (1955) 603

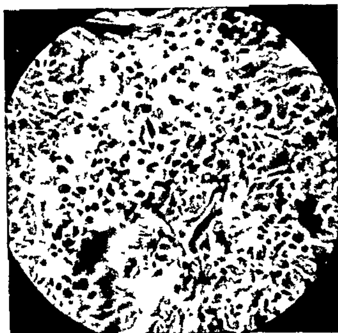


Abb. 115. *Histologisches Bild eines hyperlipämischen Xanthoms* (aus THANNHAUSER: Lipidoses. Oxford University Press, New York).

Neben der Haut werden auch andere Organe von der hyperlipämischen Xanthombildung befallen, wenn auch nicht mit der gleichen Häufigkeit. Bei Kindern sind die inneren Organe mit Ausnahme einiger Schaumzellen autoptisch normal. LUBARSCH (38) hat einen Fall von sekundärer Hyperlipämie bei Diabetes beschrieben mit generalisierter Xanthomatose und großzelliger Hyperplasie, von der Leber, Milz, Lymphknoten und selbst die Wände der Lymphgefäße befallen waren. Eine besondere Frage ist die Häufigkeit von *atheromartigen Veränderungen* in den großen Gefäßen. Da die Anzahl der Patienten, die dem einzelnen Forscher zur Verfügung steht, recht gering ist, sind die entsprechenden Angaben unterschiedlich. THANNHAUSER hält klinisch bedeutungsvolle Gefäßschäden bei der idiopathischen Hyperlipämie für selten, während LEVER (31) sie häufig beobachtet hat. Gelegentlich wird festgestellt, daß mit der Beseitigung einer Hyperlipämie auch pectanginöse Beschwerden schwinden (32). Bis jetzt kann ein Zusammenhang zwischen Hyperlipämie und Atheromatose noch nicht als belegt angesehen werden (50), wenn auch einige Befunde dafür sprechen. Diese Frage kann nur durch Befunde bei idiopathischer Hyperlipämie geklärt werden. Sekundäre Hyperlipämien sind dagegen nicht brauchbar, da hier auch Stoffwechselveränderungen anderer Art einem Gefäßschaden zugrunde liegen können. Eine sehr typische Beobachtung bei vielen Hyperlipämien mit trübem Serum ist die sogenannte *Lipaemia retinalis*. Dabei wird im Augenhintergrund eine milchig weiße Einscheidung der Gefäße gesehen, in schweren Fällen scheinen die Gefäße voll Milch statt Blut zu sein.

Die *Differentialdiagnose* der Hyperlipämie ist sehr einfach. Sekundäre Formen kommen bei schlecht eingestelltem Diabetes, Leber- und Pancreaskrankheiten, Nephrose, Glykogenspeicherkrankheit, Inanition, Myxödem sowie gelegentlich bei

Hyperlipämie auch tuberöse Xanthome gesehen. Dies sind Läsionen von 0,5—2 cm Durchmesser, meist gelb und recht fest. Gelegentlich können sie aufbrechen, und es entleert sich eine grießartige, kalkige Substanz.

Bezüglich der Genese der *Hepatosplenomegalie* und der *abdominalen Koliken* ist vor allem eine Beobachtung von HOLT (35) von Bedeutung. Dieser Autor stellte bei dem von ihm beobachteten Fall fest, daß durch einen Anstieg der Serumfette auf mehr als 8%, ein Kolikanfall ausgelöst wurde, wobei es in den folgenden vierundzwanzig Stunden zu einem rapiden Fettabfall kam. Gleichzeitig nahm die Leber deutlich an Größe zu. Daraus schlossen HOLT und seine Mitarbeiter, daß es durch irgendeinen Mechanismus zu plötzlicher Fettablagerung in Leber und Milz kommt und eine akute, sehr schmerzhafte Dehnung der Kapsel entsteht. Schmerz ist aber nicht das einzige Symptom, auch Erscheinungen eines akuten Abdomens, Übelkeit, Erbrechen, Kollaps, Leucocytose, Fieber bis zu 40° werden beobachtet. In manchen Fällen werden die Koliken trotz Vergrößerung der Leber vermißt.

Die Differentialdiagnose der *kindlichen Form* ist einfach. Beim Vorliegen von Hepatosplenomegalie und Xanthomen ist die Diagnose nahezu sicher. Bei Glykogenspeicherkrankheit tritt keine Milzvergrößerung auf, auch sind die Hypoglykämien hier kaum zu übersehen. Bei der Niemann-Pickschen Krankheit wird Hyperlipämie selten beobachtet, Xanthome kommen nie vor. *Therapeutisch* sind Thyroxin, Insulin, Hypophysen- und Leberextrakte, Cholin, Lecithin, Lipocaic und Bluttransfusionen vergebens versucht worden, dagegen kann durch fettarme Diät der Fettspiegel gesenkt werden. Proportional dem Fettabfall sinken auch die Phosphatid- und Cholesterinfraktionen.

Da die Krankheit nicht progressiv ist, ist die *Prognose* gut. Soweit die Hyperlipämie nicht durch Diät beherrscht werden kann, behält der Patient auch die dadurch hervorgerufenen Erscheinungen (Xanthome, Koliken und Gefäßveränderungen).

Die Hautläsionen der *Erwachsenenform* sind die gleichen wie bei der kindlichen auch bezüglich der Prädilektionsstellen. Die Xanthome brechen oft schlagartig aus, gelegentlich sind sie entlang alten Hautkratzern perlschnurartig aufgereiht. Manche Patienten können auf den Tag den Beginn ihrer Hautkrankheit angeben. Hepatosplenomegalie ist beim Erwachsenen selten.

Differentialdiagnostisch kommt hier neben den symptomatischen Hyperlipämien in erster Linie die [illegible]
gende Punkte sollt [illegible]
vor allem an den [illegible]
das Serum milchig [illegible]
men fast nie vor, gelegentlich werden sie durch tiefliegende Hautxanthome vorgetäuscht. Der rote Hof um die eruptiven Xanthome kann schwinden, so daß die Läsionen nach längerem Bestehen den tuberösen Xanthomen ähnlich werden können. Bei der hypercholesterinämischen Xanthomatose ist das Serum klar, eruptive Xanthome werden vermißt, und Sehnenxanthome, vor allem der Achilles- und Patellarsehnen, werden in beinahe allen Fällen beobachtet. Bei fettfreier Diät können hyperlipämische Xanthome verschwinden, während hypercholesterinämische nahezu immer persistieren. Eruptive Xanthome können, im Gegensatz zu hypercholesterinämischen, jucken.

Ein differentialdiagnostisch wichtiges Symptom sind die *Glucosurie* und geringe *Hyperglykämie*, die bei der idiopathischen Hyperlipämie gelegentlich beobachtet

und Diaminophosphatide unterteilt Diese Klassifizierung hat den Nachteil daß s
für Lipoide die keine Phosphorsäure enthalten nicht verwendet werden kann so da
diese ungeordnet bleiben Besser ist deshalb die von CARTER (1) vorgeschlagene Ei
teilung nach der Natur des im Lipoid enthaltenen Alkohols In Anlehnung dar
werden unterschieden

A *Glycerinlipoide*

Phosphorglyceride (Glycerinphosphatide)

Phosphatidsäuren (Phosphorsäureester der 1 2 Diglyceride Grun
skelett aller Phosphorglyceride)

Lecithine (Cholinester der Phosphatidsäuren — Phosphatidylcholi

Kephaline (Ester der Phosphatidsäuren mit Alkoholen die Amin
gruppen enthalten)

Colamin Kephalin (Phosphatidyläthanolamin)

Serin Kephalin (Phosphatidylserien)

? Kephaline weiterer Hydroxyaminosäuren ?

Polyphosphatidsäuren (darunter Cardiolipin)

Plasmalogene (Acetalphosphatide)

B *Inositlipoide* (Phosphorinositide)

(Die Konstitution dieser Substanzen ist ungewiß Möglicherweise geh re
sie zu den Glycerinlipoiden)

Diphosphorinositid

Inosithaltige Lipoide aus Pflanzenölen

C *Sphingosinlipoide*

Phosphorsphingoside

Sphingomyelin

Glykosidosphingoside

Cerebroside (Ceramidmonohexoside)

Ceramiddi und polyhexoside

Hexosaminhaltige Ceramidhexoside

Ganglioside (neuraminsäurehaltige Sphingoside)

Sulfatide (schwefelsäurehaltige Glykosidosphingoside)

Weiterhin kann man noch abtrennen

D *Lipoide mit anderen mehrwertigen Alkoholen*

z B Cerebrin aus Pilzen welches eine sphingosinähnliche Substanz enthält

E *Wachse* (Ester einwertiger hohermolekularer Alkohole mit Fettsäure)

Cholesterinester

Vitamin D Ester

Vitamin A Ester

Diese Einteilung ist nicht nur chemisch befriedigender sondern auch biolog ch
bedeutungsvoller So finden wir z B bei Thesaurismosen lediglich die Sphingosin
lipoide als gespeicherte Substanzen während die Glycerinl poide bei diesen Krank
heiten nicht beteiligt sind

Bei der *Glykogenspeicherkrankheit* werden eruptive Xanthome beobachtet Einige Fälle von *Myxodem* mit Xanthomen sind beschrieben (37) Bei der *Nephrose* findet man ganz gelegentlich eruptive Xanthome (51) Die meisten symptomatischen Hyperlipämien gehen aber nicht mit Xanthombildung einher

Abbau und Aufbau der Neutralfette und Fettsäuren

Das *Fett* der *Depots* ist nicht eine inerte Reservemasse, die nur bei Bedarf angegriffen wird sondern steht mit den Fetten der Blutbahn dauernd in lebhaftem *Austausch* Dies geht bereits aus den bekannten alten Versuchen hervor die zeigten daß die Zusammensetzung der Fette in den Depots den Nahrungsfetten ähnlich wird (38) auch wenn die Depots dabei großenmäßig nicht verändert werden eine Angleichung durch zusätzliches Fett also nicht in Frage kommt Allerdings tritt die Änderung der Depotfette nur ein wenn die gesamte Fettzufuhr geändert wird Werden lediglich geringe Mengen außergewohnlicher Fette der Nahrung zugesetzt so werden sie von den Fettzellen nicht aufgenommen, da diese gewisse selektive Fähigkeiten besitzen Insofern war es notwendig die Verhältnisse mit markierten normalerweise in der Kost vorhandenen Fetten zu uberprufen Aus solchen Versuchen mit deuteriummarkierter Palmitinsäure (39) ging hervor daß innerhalb einer Woche die Hälfte des zugeführten Fettes in die Depots aufgenommen wird Wesentlicher noch sind Versuche von PIHL BLOCH und ANKER (40) die nach Zufuhr von ^{14}C Acetat die endogen synthetisierten Fette beobachteten und in den Depots Halbwertzeiten von 16—17 Tagen für gesättigte 19—20 Tagen fur ungesättigte Fettsäuren fanden

Wenn nach einer Hungerperiode Fettdepots wiederhergestellt werden so entsteht in den Fettzellen zunächst *Glykogen* das dann durch Fett ersetzt wird (41 42) auch besitzen Fettzellen wie alle Körperzellen die Fähigkeit zur Fettsynthese (43) Diese Befunde sind kein Beleg dafur daß das gespeicherte Fett aus Kohlenhydrat stammt sondern zeigen lediglich die wichtige Tatsache daß Fettzellen einen normalen Kohlenhydratstoffwechsel besitzen

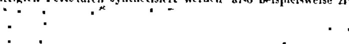
Von großer Bedeutung fur die Zusammensetzung des Korperfettes ist die *Fettsaurendehydrogenase* von LANG (44) Dieses Ferment katalysiert die Dehydrierung von gesättigten Fettsäuren zwischen C 9 und C 10 also folgende Reaktionen

Stearinsaure ⇄ Ölsaure (Δ^9 Octadecensaure) + H_2

und

Palmitinsaure ⇄ Palmitoleinsaure (Δ^9 Hexadecensaure) + H_2

Durch sekundären Anbau von Acetat (s u) konnen nahezu alle bekannten einfach ungesättigten Fettsäuren synthetisiert werden also beispielsweise Δ^{15} Tetracosen



higt die physiologische Mischung gesättigter und ungesättigter Fettsäuren auch bei einseitigem Nahrungsangebot aufrechtzuerhalten Dies ist wichtig da das Korperfett bei Korpertemperatur in flussigem Zustand vorliegen muß

Mehrfach ungesattigte Fettsauren kann der Warmbluterorganismus nicht selber herstellen Bei wachsenden Jungtieren führt eine Mangelernährung an solchen essentiellen Fettsäuren zu schweren Mangelerscheinungen selbst zum Tode (45) Beim Menschen sind entsprechende Mangelerscheinungen aber noch nicht beobachtet worden Der mögliche Einfluß mehrfach ungesättigter Fettsäuren auf den Plasmacholesterinspiegel wird auf Seite 662 besprochen

sättigte Fettsäure, THANNHAUSER und seine Mitarbeiter (4, 5) konnten aber aus Lunge und Hirn ein Lecithin isolieren, das zwei Moleküle Palmitinsäure enthält Lecithine, die nur gesättigte Fettsäuren enthalten, nennt man *Hydrolecithine* welche [illegible]

[illegible] *Lysolecithin* mit stark hämolytischen Eigenschaften

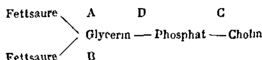
Lecithin ist weiß, paraffinartig, plastisch und stark hygroskopisch, an der Luft zerläuft es gewöhnlich zu einer weichen Masse Die ungesättigten Fettsäuren des Lecithins sind meist sehr unstabil und oxydieren bereits an der Luft, wodurch dunkle, übelriechende Substanzen entstehen Lecithin ist, außer in Aceton und Methylacetat, in nahezu allen Fettlösungsmitteln löslich Hydrolecithin ist ätherunlöslich Bemerkenswert ist die Tatsache, daß Lecithin in Wasser sehr stabile kolloidale Lösungen bildet und dabei die Tendenz hat, auch andere, nicht wasserlösliche Substanzen mit in Lösung zu nehmen Diese lösungsvermittelnde Eigenschaft des Lecithins wird in der Nahrungsmittelindustrie bei der Herstellung von Backwerk und ausgenützt (in der Küche durch Verwendung von Eigelb)

Von den *Spaltprodukten* des *Lecithins* kommt das *L α Glycerinphosphorylcholin* in der Natur frei vor SCHMIDT und THANNHAUSER (6) haben es in größeren Mengen aus dem Pancreas isoliert, wo es vermutlich mit dem Lipocaic von DRAGSTEDT identisch ist in kleineren Mengen ist es aber auch in anderen Geweben nachweisbar

FISCHER und BAER (7) haben L-α-Glycerinphosphorsäure synthetisiert, und BAER und KATES haben daraus Glycerinphosphorylcholin (8) und Lecithin (9) dargestellt

Cholin ist eine starke Base, die mit allen Säuren sehr leicht Salze bildet Einige dieser Salze sind sehr schwer löslich und eignen sich deshalb besonders gut zum Nachweis der Substanz, so vor allem das Chloroplatinat und Dipikrylaminat (Isolierung) und das Reineckat (Colorimetrie)

Der *Abbau* des *Lecithins* durch Alkali (Verseifung) führt zu der Bildung von Glycerinphosphorsäure, also säurelöslichem organischem Phosphat Dies ist die Grundlage der Bestimmungsmethode von SCHMIDT und THANNHAUSER (10) Die enzymatische Hydrolyse geschieht durch eine ganze Reihe sehr strukturspezifischer *Lecithinasen*, von ARTOM (11) auch *Phosphorlipasen* genannt, da die Kephaline in gleicher Weise wie Lecithin durch diese Fermente gespalten werden sollen Die Lecithinasen werden folgendermaßen definiert



Lecithinase A spaltet aus dem Lecithin die ungesättigte Fettsäure ab und bildet Lysolecithin Das Ferment wurde zuerst im Gift der Kobra aufgefunden, ist aber vermutlich ein Bestandteil aller Schlangengifte Es kommt außerdem auch in verschiedenen Organen vor Die Frage, ob auch Hydrolecithine, also Substanzen, die nur gesättigte Fettsäuren enthalten, gespalten werden, ist noch nicht endgültig beantwortet

Lecithinase B (Lysolecithinase) spaltet Lysolecithin in Glycerinphosphorylcholin und Fettsäure, auf intaktes Lecithin wirkt das Ferment nicht Von einigen Autoren wird als Lecithinase B ein Ferment bezeichnet, das aus dem intakten Lecithin beide Fettsäuren abspaltet Es ist aber möglich, daß es sich bei solchen Präparaten um ein Gemisch von Lecithinase A und Lysolecithinase handelt

Die Bildung der *Ketonkörper* Acetessigsäure β Oxybuttersäure und Aceton [illegible] durch einen Nebenschluß des Fettsäureabbaues zustande, aus zwei M[illegible] Acetyl CoA entsteht Acetoacetyl CoA und HCoA wenn andere Acceptoren [illegible] Acetylgruppe (vor allem Oxalacetat) nicht zur Verfugung stehen Im normalen [illegible] wechsel werden die Ketonkorper verbrannt Anders ist dies bei Diabetes (S. [illegible]), Hunger oder einigen selteneren Umständen Plasma und Harn enthalten [illegible] weise geringe, aber nachweisbare Mengen Ketonkorper Bestehen die im K[illegible] verbrannten Nährstoffe vorwiegend aus Fett, wie dies nach zweitägigem Fasten [illegible] schwerer korperlicher Tatigkeit in nuchternem Zustand oder im *Fieber* [illegible] zeitiger Nahrungskarenz der Fall sein kann so kann die Ketonämie Werte bis [illegible] 30 mg% die Ketonurie Ausscheidungen bis zu 10 g pro Tag erreichen D[illegible] sind immer noch klein wenn sie mit der Ketose bei Diabetes verglichen werden [illegible] klinische Bedeutung kommt ihnen nicht zu Lediglich die Nitroprussidnatriumreaktion im Harn kann gelegentlich positiv ausfallen doch macht die Abwesenheit gleichzeitiger Glucosurie die Deutung leicht

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

[illegible]

LANG K Der intermediäre Stoffwechsel Berlin 1952 — STRACK F Die [illegible] Resorption (Aufsaugung) In Flaschenträger-Lehnartz Physiologische Chemie [illegible] wechsel I Berlin Göttingen Heidelberg 1954 — LANG K Stoffwechsel der F[illegible]

[illegible]

Einzeldarstellungen

1 CHEVREUL M E Recherches chimiques sur les corps gras d origine animal [illegible] — 2 KLENK E DITT F und DIEBOLD W Zschr physiol Chem 232 (1[illegible] [illegible] BORGSTRÖM B Acta physiol Scand 25 (1952) 328 — 4 MUNK I [illegible] path Anat 95 (188[illegible]) [illegible]
123 (1891) 230 48[illegible] — 5 [illegible]
[illegible] 26 (19[illegible]6) 103 — [illegible]
pharmacol acta 10 (19[illegible]
BECK I W J Nut[illegible]
[illegible] W J Nutrit 52 [illegible]
[illegible]physica acta N Y [illegible]
[illegible]22 — 9 VERZÁR F [illegible]
VERZÁR F und J [illegible]
Biochem 7 (1938) [illegible] — 10 [illegible] Pflügers Arch Physiol [illegible]
11 ARTOM C Phosphorus Metabolism 2 Band S 203—252 Baltimore [illegible]
[illegible] und ZILV[illegible]
NIELSEN K [illegible]
O Acta phy[illegible]
physiol pharmacol acta 10 (1952) 5[illegible] — 15 WIELAND H, und SORGE F [illegible] Helvet [illegible] physiol [illegible]

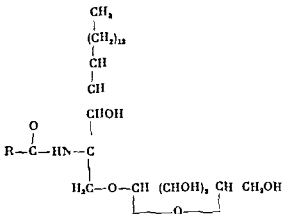
Lipoidstoffwechsel

Von

Nepomuk Zollner

Sphingomyelin ist unlöslich in Aceton und Äther, relativ leicht löslich in heißem Äthanol und Methanol sowie in Eisessig. Wie Lecithin emulgiert sich Sphingomyelin in Wasser. Für die chemische Bestimmung ist die Widerstandsfähigkeit gegen milde alkalische Hydrolyse wichtig, durch die eine Trennung von den leicht hydrolysierbaren Glycerinphosphatiden möglich ist (10). Die wichtigste Fettsäure im Sphingomyelin ist die Lignocerinsäure (*n*-Tetracosansäure). In Sphingomyelinen aus *Hirn kommt außerdem Nervonsäure, eine einfach ungesättigte* Lignocerinsäure vor, daneben Stearinsäure (23). In Lunge und Milz bestehen die Fettsäuren des Sphingomyelins aus gleichen Teilen Palmitin- und Lignocerinsäure (23). Stearinsäure und Nervonsäure werden nicht gefunden. Es gibt also eine Reihe von Sphingomyelinen, die durch ihre Fettsäuren unterschieden werden können. Ob es daneben auch Sphingomyeline gibt, die zwei Fettsäuren enthalten, ist ungewiß, die bisher bekannten reinen Präparate enthalten alle nur eine. Statt des Sphingosins kommt im weiteren Dihydrosphingosin vor, so daß die strukturelle Vielfalt ganz außerordentlich ist. Auf Grund der Analogie der Sphingomyeline zu den Lecithinen hat man außerdem vermutet, daß es auch dem Kephalin analoge Verbindungen geben müßte, und tatsächlich hat BRANTE (24) Hinweise auf die Existenz colaminhaltiger Sphingosinlipoide gefunden.

Auch die *Cerebroside* wurden von THUDICHUM entdeckt. Ihrer Strukturformel entsprechend können sie als Acylamid des Psychosins oder als Glykosid eines Ceramids



aufgefaßt werden. Aus der Protagonfraktion erfolgt ihre Abtrennung von den Sphingomyelinen durch Eisessig, in dem Cerebroside unlöslich sind, oder durch Pyridin, in dem Cerebroside löslicher als Sphingomyeline sind. Auch die Cerebroside unterscheiden sich untereinander wie die Sphingomyeline durch die Art ihrer Fettsäuren sowie durch das Vorkommen von Dihydrosphingosin. Die Fettsäuren der Cerebroside sind Lignocerinsäure, Cerebronsäure (Oxylignocerinsäure), Nervonsäure und Oxynervonsäure. Daneben kommen kleine Mengen der gesättigten Fettsäuren von C_{18}—C_{24} vor. Für das Lignocerylpsychosin wird in der deutschen Literatur der Ausdruck *Kerasin*, für das Cerebrosid der Cerebronsäure der Ausdruck *Phrenosin* gebraucht. Während die normalen Cerebroside als Hexose fast ausschließlich Galactose enthalten, fand AGHION (25) bei der Gaucherschen Krankheit erstmals Glucosidocerebroside. Die Arbeit blieb lange unbekannt, so daß HALLIDAY, DEUEL und Mitarbeiter (26) sowie KLENK (27) unabhängig davon die Entdeckung wiederholen konnten. Das Gauchercerebrosid unterscheidet sich auch dadurch von den normalen

J. T. HENSING in Gießen stellte 1719 fest, daß Phosphor ein normaler Bestandteil des Gehirnes ist. Erst VAUQUELIN erkannte (1812), daß es sich um phosphorhaltige Fettstoffe handelte. GOBLEY (1846—1850) konnte aus dem Eigelb eine solche phosphorhaltige Substanz isolieren, die er Lecithin nannte, als ihre Spaltprodukte fand er gesättigte und ungesättigte Fettsäuren sowie Glycerinphosphorsäure. Die Identifizierung der stickstoffhaltigen Base des Lecithins mit dem 1862 von STRECKER aus Galle isolierten Cholin gelang DIACONOW (1867/68). STRECKER stellte als erster die heutige Strukturformel des Lecithins auf.

Die nächsten wichtigen Fortschritte auf dem Gebiete der Lipoidchemie verdanken wir J. L. W. THUDICHUM (1874—1901), der im Verlaufe seiner Arbeiten über die Chemie des Gehirnes das Kephalin, das Sphingomyelin und die Cerebroside sowie eine Reihe ihrer Spaltprodukte entdeckte. THUDICHUM war auch der erste, der eine brauchbare Klassifizierung der Lipoide einführte, und zwar unterschied er phosphorhaltige Phosphatide von den phosphorfreien Verbindungen. 1911 entdeckte TRIER das Colamin, welches kurz darauf von BAUMANN als Bestandteil des Kephalins angesprochen wurde. Weitere wichtige Fortschritte bestanden in der Isolierung der Acetalphosphatide durch FEULGEN und seine Mitarbeiter zwischen 1924 und 1930 und der Phosphatidsäure durch CHIBNALL und CHANNON (1927). 1930 wies ANDERSON nach, daß Inosit ein Bestandteil der Lipoide des Tuberkelbacillus ist. In den Jahren 1935 bis 1940 isolierte KLENK die ersten Ganglioside, nachdem die Existenz dieser Substanzgruppe schon früher von WALZ sowie LEVENE und LANDSTEINER vermutet war. 1941 wurde Cardiolipin von PANGBORN aufgefunden. Aus jüngster Zeit sind die Arbeiten von FOLCH, SCHNEIDER und WOOLLEY zu nennen, auf Grund derer heute erwiesen ist, daß die „Kephalinfraktion" des Gehirns aus wenigstens drei verschiedenen Phosphatiden besteht, nämlich Phosphatidylcolamin, Phosphatidylserin und Diphosphorinositid.

Neben den Forschern, denen es gelang, neue Lipoide zu isolieren, müssen die erwähnt werden, welche die Struktur dieser Substanzen aufklärten. Hier sind in erster Linie THIERFELDER und sein Schüler KLENK zu nennen, die wichtige Arbeiten über die sphingosinhaltigen Lipoide lieferten, ferner THANNHAUSER, der Ceramide und einige seltenere Lipoide aus verschiedenen Organen isolieren konnte. In letzter Zeit hat H. E. CARTER den Sitz der Amino- und Hydroxylgruppen im Sphingosin aufgeklärt. BAER und seine Mitarbeiter haben Lecithine und Kephaline synthetisch aufgebaut.

Über die Fragen der *Nomenklatur der Lipoide* besteht noch keine Einigkeit. Im deutschen Sprachgebrauch bezeichnet man als Lipoide die fettartigen Substanzen mit Ausnahme der Neutralfette, während im angelsächsischen der Ausdruck auch die Neutralfette mit einschließt. Im Deutschen und Englischen spricht man gewöhnlich von Lipoiden, während die amerikanische Literatur den Ausdruck lipids bevorzugt.

Alle Lipoide bestehen aus Fettsäure, einem Alkohol und meistens aus einer oder mehreren weiteren Gruppen wie Phosphatestern, organischen Basen, Aminosäuren, Zuckern, langkettigen Aldehyden, usw. Die alte Klassifizierung richtet sich dabei nach der Anwesenheit von Phosphorsäure. Phosphorhaltige Lipoide werden darin als Phosphatide bezeichnet (oder synonym dazu, Phosphorlipoide) und in Monoamino-

Tabelle 80 *Normale Konzentrationen der Fette und Lipoide im Plasma*

Normalwerte, falls nichts anderes angegeben, nach THANNHAUSER oder ZOLLNER außer dem nach BENOTTI (36), SCHETTLER (37) und FEULGEN und Mitarbeitern (38)

Folgende Bestimmungsmethoden sind zweckmäßig Gesamtfettsauren nach STODDARD und DRURY (39), Cholesterin nach SCHOENHEIMER und SPERRY (40), Lipoidphosphor un verseifbare Phosphorlipoide nach SCHMIDT, BENOTTI, HERSHMAN und THANNHAUSER (10 cholinhaltige Lipoide nach ENTENMAN und CHAIKOFF (41), Athanolamin plus Serin nac ARTOM (42), Plasmalogen nach FEULGEN und Mitarbeitern (38)

Die Berechnung der einzelnen, nicht direkt bestimmbaren Fraktionen geschieht bei sp weise folgendermaßen

Phosphorlipoide = Lipoidphosphor 25, (andere Autoren · 26)

Neutralfett = Neutralfettfettsauren 1,04

Neutralfettfettsauren = Gesamtfettsauren — (Cholesterinesterfettsäuren + Phosphat d fettsauren)

Neutralfettfettsauren (mmol/l) = Gesamtfettsauren (mmol/l) — [Estercholesterin (mmol + 2 Lipoidphosphor (mmol/l)]

Nach dem Einsetzen der Molekulargewichte und Umrechnen auf mg% ergibt sich Neu tralfett (mg%) = 1,04 [Gesamtfettsauren (mg%) — (Estercholesterin (mg%) 0,72 + Li poidphosphor (mg%) 17,9)]

Ein weiteres Beispiel

Gesamtlipoidcholin = Sphingomyelincholin + Lecithincholin

Phosphor

alt Lt

Diese Berechnungen beruhen auf der Annahme, daß alle Serumlipoide bekannt sind un quantitativ erfaßt werden Dies ist nicht immer der Fall So bleibt im ersten Beispiel unbe rucksichtigt, daß Plasmalogene und Sphingomyeline weniger als zwei Fettsauren enthalten im zweiten, daß es moglicherweise auch athanolaminhaltige Sphingomyeline gibt

Es muß weiter berucksichtigt werden, daß c der Vorernahrung abhangt So fuhrt Hunger Cholesterin, Fettsauren und Phosphorlipoiden (oder plasmalogenreiche) Ernährung zu einer uber 24 Stunden hinaus persistierenden Ver mehrung dieser Stoffe im Blut

	mg%	mmol l
Gesamtfettsauren	190—450 200—400 (36) 220—310 (37)	6 86—16 25 7,22—14 45 7,94—11 18
Neutralfettfettsauren	0—200	
Neutralfett	0—200	
Gesamtcholesterin	150—260	3,88— 6 72
Freies Cholesterin*	35— 90	0,91— 2 33
Lipoidphosphor	6— 10	1,94— 3 23
Gesamtphosphorlipoide	150—250	
Sphingomyeline (nicht verseifbare Phosphorlipoide)	10— 30	
Verseifbare Phosphorlipoide	120—230	
Lecithin	120—230	
Kephalin	0— 20	
Plasmalogen (als Plasmal)	2,2—3,0 (38)	
„Gesamtlipoide"	400—700	

kon 1 3
3 de
Ver-
die

Chemie der Lipoide

Chemie der Glycerinlipoide (Glycerinphosphatide)

Lecithin kann man als Cholinester einer Phosphatidsäure oder als Ester eines Diglycerides mit Cholinphosphorsäure auffassen. Entsprechend

```
             O                                                         O
             ‖                                                         ‖
      H₂C—O—C—R                                                 H₂C—O—C—R
 O     |                                                  O       |
 ‖     |                                                  ‖       |
R—C  O—CH                          (CH₃)₃N⁺ CH₂ CH₂—O—P—O—CH
       |        O                                         |       |      O
       |        ‖                                         O⁻      |      ‖
      H₂C—O—P—O—CH₂ CH₂ N⁺(CH₃)₃                                H₂C—O—C—R
            |
            O⁻
  L α Lecithin                                                  β Lecithin
```

den zwei Isomeren von Diglyceriden (1,2 (α,β) und 1,3 (α,α')) sind zwei Arten von Lecithinen vorstellbar, die als α- und β-Lecithine bezeichnet werden, je nachdem ob die Cholinphosphorsäure mit dem endständigen oder mittelständigen Hydroxyl des Glycerins verestert ist. Tatsächlich konnten nach alkalischer Hydrolyse des Lecithins auch α- und β-Glycerinphosphorsäure isoliert werden. Bei diesem Gemisch der beiden Substanzen handelt es sich aber vermutlich um ein Kunstprodukt, das dadurch entsteht, daß bei der Hydrolyse mehrwertiger Alkohole Phosphorsäureester sich durch die Bildung cyclischer Zwischensubstanzen umlagern können. (Dies ist im Abschnitt über den Nucleinstoffwechsel ausführlicher dargelegt.) Durch *enzymatische Hydrolyse* von natürlichen Lecithinen entsteht ausschließlich L-α-Glycerinphosphorylcholin. Auch die frei vorkommende Glycerinphosphorsäure besteht lediglich aus der optisch aktiven α-Form, und zwar in der L-Konfiguration. Wenn auch das

```
   H₂COH                           H₂COH
    |                               |
   HCOH                            HOCH
    |       O                              O
    |       ‖                              ‖
   H₂C—O—P—OH                      H₂C—O—P—OH
          |                                |
          O⁻                               O⁻
D-Glycerinphosphorsäure         L-Glycerinphosphorsäure
```

Vorkommen eines β-Lecithins damit noch nicht widerlegt ist, weisen doch alle eindeutigen Befunde dahin, daß in der Natur lediglich das α-Lecithin in der L-Form eine Rolle spielt.

Die *Isolierung* des Lecithins aus Organen geschieht auf Grund seiner Löslichkeit. Von den acetonunlöslichen Lipoiden stellt das Lecithin die alkohollösliche Fraktion dar. Die weitere Reinigung geschieht entweder mit Cadmiumsalzen, die mit Lecithin alkoholunlösliche Verbindungen bilden, oder chromatographisch an der Aluminiumoxydsäule (80).

Entsprechend der Vielzahl der in der Natur zur Verfügung stehenden Fettsäuren gibt es auch vom L-α-Lecithin eine große Reihe analoger Verbindungen. Durch geeignete chromatographische Trennungsgänge können *serologisch aktive Lecithine* abgetrennt werden (3). Die meisten Lecithine enthalten je eine gesättigte und eine unge-

Tabelle 81. *Verteilung der Lipoide bei Elektrophorese in Papier* (NIKKILÄ (45)) *und Stärke* (SCHETTLER (37)). Die Benennung der Lipoidfraktion erfolgt nach der nächstgelegenen Globulinfraktion, doch ist die Lage der Gipfel nicht identisch. Die Gehalte sind in Proz. der des Gesamtgehaltes angegeben. Die Acetalphosphatide sind auf α_1, α_2 und β-Fraktion verteilt (88).

	Papier			Stärke		
	$A + \alpha_1$	α_2	β	α_1	α_2	β
Cholesterin	14,3—32,[illegible]	5,1—16,8	53,5—[illegible]4,8	38,5	8,0	53,5
Phosphorlipoide	26,6—50,[illegible]	7,3—23,4	29,2—59,3	5[illegible],5	12,2	33,3
Fettsäuren				[illegible]2	18,3	3,5

Auch durch *Ultrazentrifugierung* können verschiedene Lipoproteine aus dem Plasma abgetrennt werden, und zwar auf Grund ihres verschiedenen spezifischen Gewichtes, das vom Lipoidgehalt abhängt. Der Grad der Sedimentierung im Schwerefeld wird dabei durch sogenannte S_f-Werte (eine Modifikation der Svedberg-Einheiten (S 1^{-13})) angegeben, und zwar bedeutet eine Zunahme der S_f-Zahlen zunehmenden Fettgehalt. Normalerweise kommen (nach GOFMAN (47)) nur Lipoproteine mit S_f-Zahlen unter 10 vor, bei pathologischen Zuständen aber auch Lipoproteine höherer S_f-Klassen.

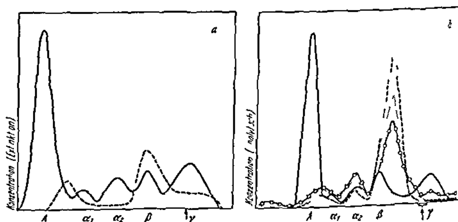


Abb. 118. *Vergleich zwischen der Serumelektrophorese in Papier* (a) (nach SWAHN) *und in Stärke* (b) (Zonenelektrophorese nach SCHETTLER).

———— Eiweiß
— — — Lipoide
↑ Auftragsstelle

b) Zonenelektrophorese (♂ 63 Jahre, Herzinfarkt). Das Serum wird an einer Stelle einer Stärkesäule eingesetzt, die nach Elektrophorese in Scheiben zerschnitten und chemisch analysiert wird. (Von Herrn Prof. G. SCHETTLER freundlicherweise überlassen.)

———— Eiweiß
— — — Cholesterin (gesamt)
Phosphorlipoide
—o—o— Fettsäureester

Lecithinase C (Cholinphosphatase) konnte bis jetzt mit Sicherheit nur in Karotten und Kohl nachgewiesen werden, wenn auch indirekte Belege für die weitere Verbreitung des Enzyms vorliegen. Vermutlich spaltet Lecithinase C aus anderen Phosphorlipoiden ebenfalls die Base ab.

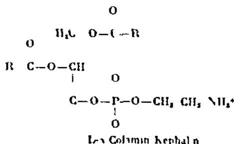
Lecithinase D konnte bisher nur in Clostridien gefunden werden (Clostridium Welchi, oedematicus). Im Clostridium Welchi ist das Ferment vermutlich mit dem α-Toxin identisch. Das Clostridiumferment wird von CARTER (1) als Lecithinase C bezeichnet. Dies ist bei Betrachtung der Reihenfolge der Bindungen zwar logischer, vermehrt aber die ohnehin bedauerliche Verwirrung in der Nomenklatur dieses Gebietes. Es ist also bei Lektüre einschlägiger Literatur dringend anzuraten, sich Gewißheit über die Bedeutung der von den Autoren verwendeten Bezeichnungen zu verschaffen.

Als *Kephaline* bezeichnet man nach MACLEAN Glycerinphosphatide, deren Stickstoff in Aminogruppen enthalten ist. Dementsprechend kann man die Kephaline als Ester von Phosphatidsäuren mit Substanzen, die Alkohol- und Aminogruppen enthalten, auffassen. Zunächst wurde Kephalin als die Verbindung eines einzigen Aminoalkohols, Colamin, angesehen. Erst FOLCH gelang es, aus der Kephalinfraktion neben dem Phosphatidylcolamin (Phosphatidyläthanolamin) noch Phosphatidylserin abzu-

[illegible]

Die Eigenschaften der Kephaline ähneln im allgemeinen denen der Lecithine. Auch die Kephaline dürften nur in der L-Form vorkommen. Früher wurden die Kephaline als die alkoholunlösliche Fraktion der acetonunlöslichen Lipoide angesehen; tatsächlich hat diese Unterscheidung nie recht befriedigt und Colamin-Kephalin z. B. hat die gleiche Alkohollöslichkeit wie Lecithin. Die enzymatische Spaltung der Kephaline erfolgt vermutlich durch die gleichen Fermente wie die Spaltung der Lecithine, ebenso gibt es ein dem Lysolecithin entsprechendes Lysokephalin.

Der wichtigste Vertreter der Kephaline ist das *Colamin-Kephalin* (Phosphatidyläthanolamin). *Äthanolamin* (Aminoäthanol, Colamin) ist eine viel schwächere Base als Cholin. Die zu seinem Nachweis geeigneten Salze sind das Chloroaurat und das Pikrolonat. Zum analytischen Nachweis dienen jedoch gewöhnlich Methoden, die sich auf die Destillierbarkeit des Colamins gründen.



L-α-Colamin-Kephalin

Dem Colamin-Kephalin nahe verwandt ist das *Phosphatidylserin*. Die Unterscheidung der beiden Stoffe ist nicht nur wegen der sehr ähnlichen Löslichkeit schwierig (sie erfordert die Trennung einen verhältnismäßig umständlichen Arbeitsgang), sondern auch weil Serin und Colamin eine Reihe gemeinsamer analytischer Reaktionen

Normaler Stoffwechsel der Lipoide

Zuverlassige Untersuchungen uber den Stoffwechsel der Lipoide hangen von der Voraussetzung der quantitativen Bestimmbarkeit der untersuchten Substanz ab Dafur ware als Idealfall die quantitative Isolierung oder die Messung mit Hilfe einer ganz spezifischen Reaktion zu fordern, doch kann dieser Forderung nur in den seltensten Fallen genugt werden Zwar gelingt die Abtrennung der Lipoide von nicht lipoiden Beimengungen meist zuverlassig, dagegen erweist sich die Differenzierung der Lipoide als schwierig So enthalten beispielsweise sowohl Glycerin als auch Sphingosinphosphatide Lipoidphosphor, Lecithin und Sphingomyelin enthalten beide Cholin, Glycerinlipoide und Neutralfette sind Verbindungen des Glycerins usw Daruber hinaus macht die Unkenntnis der genauen Molekulargewichte, teils auf Grund der wechselnden Fettsaureanteile, teils wegen der nicht endgultig geklarten Struktur, die Umrechnung vom analytisch bestimmten Teil auf die Gesamtsubstanz unsicher Alle Angaben uber den Lipoidstoffwechsel sind deswegen mit einer Reihe von Vorbehalten belastet Ein Befund veranderten Phosphatidstoffwechsels ist erst von Bedeutung, wenn geklart ist, welche Phosphatide betroffen sind, Glycerinphosphatide oder Sphingomyeline Bei der Niemann Pickschen Krankheit wurde beispielsweise 1920 entdeckt, daß die gespeicherte Substanz ein Phosphatid ist, und still schweigend angenommen, daß alle Phosphatide vermehrt sind Erst KLENK zeigte einige Jahre spater, daß die Speichersubstanz lediglich aus Sphingomyelin besteht Ein anderes Beispiel sind die Plasmalogene, die als Stoffgruppe lang bekannt sind erst in der jungsten Literatur wird aber berucksichtigt, daß sie in manchen Organen einen meßbaren Anteil der Gesamtphosphatide ausmachen

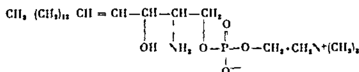
Stoffwechsel der Glycerinlipoide (Glycerinphosphatide)

Isotopenversuche am lebenden Tier zeigen eindeutig, daß die Synthese von Phosphatiden aus ihren Bestandteilen ein sehr rasch ablaufender Vorgang ist Anscheinend ist eine ganze Reihe von Organen zur Phosphatidsynthese befahigt Den großten Anteil hat jedoch die Leber und es ist bereits bewiesen, daß das Organ sowohl ^{32}P als auch ^{14}C-Acetat und markiertes Cholin in Phosphatide einbauen kann, also zur Synthese des ganzen Molekuls befahigt ist Vergleichende Befunde an anderen Organen enthält Tabelle 82

Tabelle 82 *Lipoidumsatz im Gewebe*

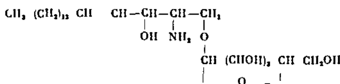
Isotopenkonzentration in den Phosphorlipoiden aus verschiedenen Rattengeweben nach Zufuhr von ^{32}P, ^{14}C Palmitinsaure und ^{14}C Cholin (11) Angabe in Prozenten der Aufnahme durch die Leber

Gewebe	Zugefuhrte Verbindungen		
	^{32}P Phosphat	^{14}C Palmitinsaure	^{14}C Cholin
Leber	100	100	100
Dunndarm	96	38	88
Niere	57	22	73
Herz	27	18	19
Skelettmuskel	9	11	—
Gehirn	3	—	5



Sphingosinphosphorylcholin

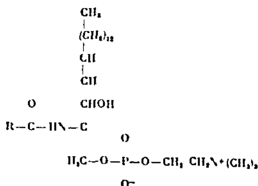
Psychosin ist das Galactosid des Sphingosins. Es ist ein Baustein der Cerebroside, ob die freie Substanz in Organen vorkommt, ist noch nicht untersucht. Psychosin ist durch seine Aminogruppe eine Base, sein Sulfat ist wasserlöslich. Durch die Glykosidasen des Emulsins wird dieses wasserlösliche Derivat gespalten, einer der wenigen Hinweise auf den Stoffwechsel der Sphingosinlipoide.



Psychosin

Neuraminsäure, wahrscheinlich eine den Kohlenhydraten nahestehende Aminosäure, wurde von KLENK (20) als Bestandteil der Ganglioside isoliert, wo sie gemeinsam mit Chondrosamin vorkommt. Die Substanz ist vermutlich mit der Hämataminsäure von YAMAKAWA und SUZUKI (21) identisch, die von diesen Autoren aus Hämatosiden, den Gangliosiden der Erythrocyten, isoliert wurde. KLENK (22) hat weiterhin festgestellt, daß Neuraminsäure auch als Bestandteil von Mucoproteiden vorkommt. Andere Autoren haben neuraminsäureähnliche Verbindungen in anderen Mucinen nachgewiesen. Im Serum ist Neuraminsäure in hoher Konzentration enthalten (62 mg%), wohl als Bestandteil eines Mucoproteins (BOHM (35)). Die von BLIX (91) festgestellte *Sialinsäure* ist vermutlich Acetylneuraminsäure.

Sphingomyelin wurde zuerst von THUDICHUM aus Gehirnen isoliert. Die Substanz besteht aus je einem Molekül Fettsäure, Sphingosin und Phosphorylcholin. Die Strukturformel zeigt eine gewisse Analogie zu Lysolecithin. Durch den Stickstoffgehalt des Sphingosins ist das N:P-Verhältnis im Molekül 2:1, daher die alte Bezeichnung *Diaminophosphatid*.



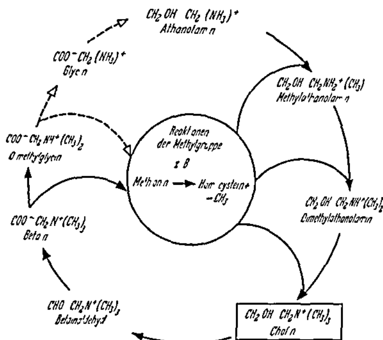


Abb. 120. *Stoffwechsel des Cholins* (11)

Kephalin in Colamin-Kephalin durch Methylierungen eine Biosynthese von Lecithin aus Colamin-Kephalin geschehen kann. ARTOM (11) hat hierzu festgestellt, daß Dimethyläthanolamin in die Phosphatide der Rattenleber eingebaut werden kann, obwohl Phosphatide normalerweise die Substanz nicht enthalten (58). Da Dimethyläthanolamin sehr rasch zu Cholin methyliert werden kann, ist es wahrscheinlicher, daß die Methylierungsreaktionen an der freien Base stattfinden, eine Lecithinsynthese aus Kephalin in nennenswertem Maße dagegen nicht stattfindet.

Das Vorkommen einer Reihe von Bruchstücken des Phosphatidmoleküls, wie Gly

delt. Isotopenversuche ergaben zunächst unklare Ergebnisse, da nicht eindeutig entschieden werden konnte, ob z. B. injiziertes Phosphorylcholin in toto in Phosphatide eingebaut oder vorher hydrolysiert und bruchstückweise verwendet wurde. Vor einigen Jahren gelang es FRIEDKIN und LEHNINGER (59), eine *Phosphorlipoidsynthese* in isolierten Mitochondrien mit intakter Atmung, besonders bei Zusatz von Glycerin, ATP und Malat, zu erreichen. KORNBERG (60) konnte dann aus Leber ein Fermentsystem isolieren, das sowohl Glycerinphosphat als auch Phosphorylcholin zur Synthese phosphatidartiger Substanzen verwertet. Zusätze von Coenzym A und ATP steigerten die Ausbeute an Reaktionsprodukt ... Befunden ließen sich zwei Reaktionsschemas (A ... ulieren

A Phosphc ... Diglyc ... in

B1 Glycerir ... Fetts ... atidsäure

2 Phospha ... n

Cerebrosiden, daß es größere Mengen Behensäure enthält. In geringen Mengen können auch normale Organe (Rindermilz) Glucosidocerebroside enthalten (28).

Die *Ganglioside*, zuerst von KLENK (29) aus dem Gehirn isoliert, zeichnen sich durch eine Reihe besonderer Eigenschaften aus, die durch den Gehalt an Neuraminsäure bedingt sind. Sie geben eine blaurote Farbreaktion bei der Bialschen Probe, bei Erhitzen mit Säure entstehen Humine. Neben Neuraminsäure enthalten die Ganglioside Galactose und Glucose. Die Art der Verknüpfung dieser Gruppen sowohl untereinander als auch mit dem Acylsphingosin ist noch nicht geklärt. In den Gangliosiden des Nervensystems wiegt die Stearinsäure vor. In Wasser sind die Ganglioside im Gegensatz zu den meisten anderen Lipoiden löslich.

Die *Sulfatide* sieht man heute auf Grund der Arbeiten von BLIX (30) als Sulfatester von Cerebrosiden an. Die Schwefelsäure ist nur am sechsten C-Atom der Galactose verestert (92).

Plasmalipoide

Das Plasma des Menschen ist, wenn die letzte fetthaltige Mahlzeit mehr als zehn Stunden zurückliegt, normalerweise klar, obwohl es meßbare Mengen von Fetten und Lipoiden enthält, ja es zeigt nicht einmal einen Tyndalleffekt. Deshalb ist anzunehmen, daß die Fette und Lipoide im Serum in sehr kleinen Micellen oder gar in molekulardisperser Form gelöst sind, obwohl die meisten von ihnen in Wasser ausgesprochen unlöslich sind. Der Versuch, die Lipoide aus normalem Plasma durch Äther quantitativ zu entfernen, gelingt nicht; die Affinität der Lipoide zum nativen Plasma ist also größer als zum Äther. Erst wenn die Plasmaeiweiße durch drastische Maßnahmen denaturiert werden (Säure, Alkohol, Aceton, Hitze, Einfrieren und Auftauen), gelingt die Lipoidextraktion. Eine Aggregatbildung der Lipoide mit Eiweiß ist die wahrscheinlichste Erklärung für dieses Phänomen.

Schon vor längerer Zeit konnte MACHEBOEUF durch fraktionierte Salzfällung aus Serum eine Verbindung aus Eiweiß und Lipoiden gewinnen, die er „cenapses acido-précipitables" nannte. Diese Substanz erschien bei einer Reihe von Proben einheitlich. Auf Grund der Versuche von MACHEBOEUF und späteren Autoren wird heute allgemein angenommen, daß die Lipoide des Plasmas an Eiweiß gebunden sind. Verbindungen aus Lipoid und Eiweiß werden *Lipoproteine* genannt. Es ist auch gelungen, aus Plasma einige nahezu reine Lipoproteine zu isolieren. Die *Art der Protein-Lipoid-Bindung* in diesen Substanzen *ist aber noch ungeklärt*. Ebenso ist noch nicht gesichert, ob die isolierten Lipoproteine tatsächlich im nativen Serum vorkommen und nicht nur Kunstprodukte der Isolierung darstellen. Selbst wenn die Lipoproteine sich als Kunstprodukte erweisen sollten, sind sie als Modellsubstanzen von großer Bedeutung. Darüber hinaus sind die Ergebnisse der physikalischen Auftrennung der Lipoproteine für die Klinik von gewissem diagnostischem Wert. Die Frage, ob bei einem gegebenen Problem die chemische Analyse der Plasmalipoide oder die physikalische Bestimmung der Lipoproteine wichtigere Ergebnisse liefert, hängt von der Natur der zugrundeliegenden Veränderung ab.

Die Bedeutung der Vermehrung von Neutralfetten oder Cholesterin und seinen Estern ist in den entsprechenden Kapiteln abgehandelt. Bei den übrigen Lipoiden des Serums handelt es sich fast ausschließlich um Phosphorlipoide, und zwar größtenteils um Lecithin. Kephalin und Sphingomyelin sind nur in geringen Mengen vorhanden. Ein kleiner Teil der Phosphatide liegt als Acetalphosphatide vor. Die Bestimmung der sogenannten „Gesamtlipoide" wird als Maß für den Fett- und Lipoid-

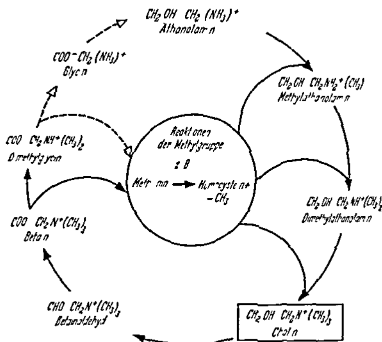


Abb 120 *Stoffwechsel des Cholins* (11)

Kephalin in Colamin Kephalin durch Methylierungen eine Biosynthese von Lecith[
aus Colamin Kephalin geschehen kann ARTOM (11) hat hierzu festgestellt daß Dime-
thyläthanolamin in die Phosphatide der Rattenleber eingebaut werden kann obwohl
Phosphatide normalerweise die Substanz nicht enthalten (58) Da Dimethyläthanola-
min sehr rasch zu Cholin methyliert werden kann, ist es wahrscheinlicher, daß die
Methylierungsreaktionen an der freien Base stattfinden eine Lecithinsynthese aus
Kephalin in nennenswertem Maße dagegen nicht stattfindet

Das Vorkommen einer Reihe von Bruchstucken des Phosphatidmolekuls wie Gly-
cerinphosphat, Glycerinphosphorylcholin und äthanolamin und Phosphorylcholin
ist in der Literatur ausgiebig belegt Fur die Fragen des Phosphatidstoffwechsels i t
zu entscheiden ob es sich dabei um Substanzen des Abbaues oder der Synthese han-
delt Isotopenversuche ergaben zunächst unklare Ergebnisse da nicht eindeutig ent-
schieden werden konnte ob z B injiziertes Phosphorylcholin in toto in Phosphatide
eingebaut oder vorher hydrolysiert und bruchstuckweise verwendet wurde Vor eini-
gen Jahren gelang es FRIEDKIN und LEHNINGER (59), eine *Phosphorlipoidsynthese* in
isolierten Mitochondrien mit intakter Atmung, besonders bei Zusatz von Glycerin
ATP und Malat, zu erreichen KORNBERG (60) konnte dann aus Leber ein Ferment-
system isolieren, das sowohl Glycerinphosphat als auch Phosphorylcholin zur Synthese
phosphatidartiger Substanzen verwertet, Zusatze von Coenzym A und ATP steigerten
die Ausbeute an Reaktionsprodukt Aus diesen Befunden ließen sich zwei Reaktions-
schemas (A oder B) formulieren

A	Phosphorylcholin + Diglycerid	→	Lecithin
B1	Glycerinphosphat + 2 Fettsauren	→	Phosphatidsaure
2	Phosphatidsaure + Cholin	→	Lecithin

gehalt des Plasmas verwendet. Diese Bestimmung beruht auf der Wägung eines mit Lipoidlösungsmitteln hergestellten Extraktes; eine pathophysiologisch brauchbare Bedeutung kommt ihr nicht zu, und ihr diagnostischer Wert ist begrenzt. Cerebroside sind im Plasma nur in Spuren nachweisbar.

Lipoidbestimmungen im Plasma (Tab. 80) gehen fast immer von Extrakten mit organischen Lösungsmitteln aus. Diese Lipoidextrakte enthalten im Routinebetrieb immer gewisse Mengen nichtlipoider Beimengungen, deren Natur berücksichtigt werden muß. So sind vor allem Stickstoffbestimmungen in Lipoidextrakten mit Vorsicht zu beurteilen. Phosphorbestimmungen dagegen ein sehr zuverlässiges Maß für Phosphorlipoide. Fraglich ist der Umrechnungsfaktor von Lipoidphosphor auf Phosphorlipoide. Er wird unterschiedlich mit 25 und 26 angegeben und schwankt je nach Art der untersuchten Phosphatide. Zufälligerweise besitzen Sphingomyeline und Lecithine sehr nah beieinander liegende Molekulargewichte, so daß die Umrechnung von Lipoid-P auf Phosphorlipoide ohne Berücksichtigung der Zusammensetzung erfolgen kann. Zur weiteren quantitativen Bestimmung von Einzelfraktionen werden in den meisten detaillierteren Lipoidbestimmungen verschiedene Hydrolysen verwendet. Die Bedingungen für eine quantitative Hydrolyse sind aber erst in einigen Fällen sorgfältig untersucht, so daß Fehler durch unvollständige Hydrolyse zustande kommen können. Dies gilt vor allem für die Bestimmung von Cholin nach Hydrolyse von Lecithin plus Sphingomyelin. Eine eingehende Beschäftigung mit Fragen der Methodik darf sich der experimentell Arbeitende gerade auf dem Gebiet der Lipoide nicht ersparen; diesbezüglich sei vor allem auf die ausführlichen kritischen Diskussionen (113), auch von Thannhauser (90) und von Brante (24) verwiesen.

Die physikalisch-chemische Auftrennung der Lipoproteine kann durch die Elektrophorese, die Ultrazentrifuge und durch die Cohnsche Plasmafraktionierung und Aufarbeitung dieser Fraktionen geschehen. Bereits Blix, Tiselius und Svensson (43) hatten mittels *Elektrophorese* festgestellt, daß die Serumlipoide nicht gleichmäßig auf alle Eiweiße verteilt sind, sondern vornehmlich in den α- und β-Globulinen gefunden werden. Eine saubere Auftrennung gelang ihnen aber noch nicht. Durch Elektrophorese in Filterpapier (Swahn (44), Nikkila (45)) lassen sich wenigstens zwei Lipoidfraktionen im Serum erkennen (Abb. 117, Tab. 81). Ihrer Lage nach gehören sie teils zu den α_1-Globulinen, teils zu den β-Globulinen, jedoch bleiben die Lipoide bei der Papierelektrophorese teilweise hinter den Eiweißen zurück. Wesentlich schöner sind diesbezüglich die Ergebnisse der Plasmaelektrophorese in Stärke (Schettler (37, 40)), bei welcher die Lipoide zusammen mit gewissen Eiweißfraktionen wandern (Abb. 118).



Abb. 117. *Papierelektrophorese von menschlichem Serum bei Anfärbung auf Eiweiß* (unten) *oder Fette und Lipoide* (oben). In der Eiweißfärbung sind die Streifen des Albumins (A) und der verschiedenen Globuline (α_1, α_2, β, γ) deutlich zu erkennen. Die Lipoidstreifen liegen zwischen Albumin und α_1 und in der Gegend des β-Globulins. Wanderungsrichtung von links nach rechts.

vielleicht dadurch *ermoglicht daß sie im Phosphatidanteil der* Lipoproteine in eine Art Losung gehen Fur diese Rolle der Phosphorlipoide als Transporteure von Neutralfett und Cholesterin spricht, daß der Phosphatidspiegel sich normalerweise parallel zur Konzentration des Cholesterins bewegt (Tab 79 und S 637, 638) Durch die Einwirkung von *Clostridium Welchi* Toxin, welches das Lecithinmolekul zerstort kann im Serum eine lipamische Trubung hervorgerufen werden, ein weiterer Beleg fur die losungsvermittelnde Funktion des Lecithins Der naheliegenden Annahme, daß der *Transport* der *Fettsauren* zwischen Depots und fettverbrennendem Gewebe in Phosphatidbindung erfolgt, stehen allerdings Versuche der Chaikoffschen Schule entgegen wonach die Phosphorlipoide des Serums zwar mit denen der Leber, nicht aber mit denen anderer Gewebe ausgetauscht werden konnen (69) Auf Grund dieser Befunde sollte *die Frage aber noch nicht als entschieden angesehen* werden *Injizierte Phosphatide* verschwinden rasch aus der Blutbahn, und zwar vornehmlich in die Leber, aber auch in Niere, Dunndarm, Milz, Erythrocyten und Muskeln Wichtig ist die Hyperphosphatidamie, die bei Vogeln durch die Injektion oestrogener Hormone hervorgerufen werden kann und Ausdruck des Transportes vom Ort der Synthese zum Eierstock ist (63) Eine Vermehrung der Phosphatide kommt außerdem zusammen mit Hyperlipamien (Vermehrung von Neutralfett) vor, ganz gleich, ob diese zu sichtbarer Trubung des Plasmas (Lipamie) fuhren oder nicht

Die Beobachtung, daß die Darmschleimhaut imstande ist, rasch Phosphorlipoide zu bilden hat fruher dazu gefuhrt, die Phosphorlipoidbildung als Zwischenreaktion der *Fettresorption* anzusehen Heute weiß man, daß die Phosphorlipoidbildung im Darm eine von der Fettresorption unabhängige Funktion des Dunndarmes darstellt da der ^{32}P Umsatz durch Fettverdauung nicht gesteigert und durch Nahrungskarenz nicht herabgesetzt wird Fettresorption fuhrt dagegen zu vermehrter Abgabe von Phosphatiden in den Chylus vielleicht um diese eiweißarme Flussigkeit zu befahigen großere Mengen Fett zu emulgieren

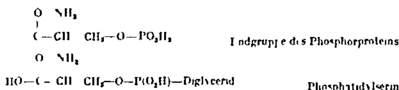
In jedem *Gewebe* findet man die hochsten Konzentrationen an Glycerinphosphatiden dann, wenn es rasch wachst (als Tumor) oder stoffwechselmäßig aktiv ist Fur den Vergleich verschiedener Gewebe gilt diese Regel allerdings nicht, *enthält doch* Gehirn nahezu doppelt soviel Glycerinphosphatide wie Leber (Tab 83)

In den *Zellen* sind die Phosphatide meist Bestandteile der Struktur, und zwar der *Membrane* [illegible] ...osomen
25% des [illegible] ...den
[illegible] ...ins
Analysen meist noch keinen [illegible]
besondere keine Aufschlusselung der Phosphatidfraktion in Sphingomyelin Glycerinphosphatide und *Plasmalogene, obwohl dies sehr wichtig ware Nur einzelne* Befunde sind bekannt So ist in Lebermitochondrien der Anteil des Sphingomyelins an den [illegible] ...nur
[illegible] ...fun
[illegible] ...*rien*
[illegible] ...ein
weist auch die Beobachtung hin, daß Inkubation mit Lecithinase A die Akti[illegible]ger dort vorkommender Fermente zerstort

Zur Erklarung gewisser Eigenschaften der *Zellmembranen*, namlich ihrer selektiven Permeabilitat und ihrer Fahigkeit, Potentialdifferenzen aufrechtzuerhalten hat man ihren Lipoidgehalt herangezogen, obwohl wenig sicheres uber ihren Feinbau bekannt ist (64) und die entwickelten Vorstellungen weitgehend von Modellversuchen hergeleitet sind

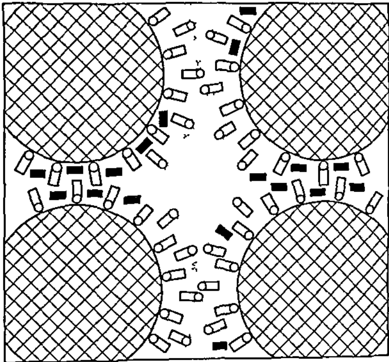
Die eingehendsten Erfahrungen über die Natur der Plasmalipoproteine wurden durch ihre Isolierung mit Hilfe des *Cohnschen Verfahrens* (48) gewonnen, wenn auch durch die Arbeiten von CHARGAFF und MACHEBOEUF bereits früher weitgehend gereinigte Lipoproteine, so z. B. Thrombokinase, dargestellt worden waren. Es gelang zwei Eiweiße, α_1-Lipoprotein und β_1-Lipoprotein, darzustellen, die elektrophoretisch und in der Ultrazentrifuge homogen waren und deren Lipoidgehalt bestimmt werden konnte. Das β_1-Lipoprotein enthält 75% Gesamtlipoide, 35% Cholesterin und etwa 25% Phosphorlipoide; das α_1-Lipoprotein enthält nur 35% Lipoide, 16% Cholesterin, dazu Phosphorlipoide. Alle übrigen Lipoidfraktionen, wie Steroide und Carotinoide, befinden sich in der β_1-Fraktion. Das Vorkommen des β_1-Lipoproteins scheint auf die menschliche Rasse beschränkt zu sein.

Für die Bindung der Lipoide des Plasmas an die Proteine kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht. Covalente Bindungen scheinen nicht häufig zu sein, obwohl in den Endgruppen der Phosphorproteine, die aus Serinphosphat bestehen, ein bemerkenswertes Modell mit einer dem Phosphatidylserin ähnlichen Gruppierung gesehen werden kann:



SCHRADE und Mitarbeiter haben im Serum sogenannte Lipopeptide gefunden, d. h. papierchromatisch anscheinend einheitliche Substanzen, die Fettsäuren, Phosphorsäure und Aminosäuren enthielten (106). MACHEBOEUF hat aus Plasma und Erythrocyten „Phosphatidylpeptide" isoliert (107). Auch wenn nicht bewiesen ist, ob es sich hier um echte covalente oder um salzartige Bindungen der Aminosäuren an die Lipoide handelt, können die Lipopeptide wichtige Modelle für das Studium der Lipoid-Eiweiß-Bindung werden. Meist dürften die polaren Seitenketten der Lipoide salzartige Bindungen mit den freien Gruppen der Eiweiße eingehen, aber auch Bindungen durch Nebenvalenzen kommen in Frage. Ein Fall salzartiger Bindung dürfte beispielsweise beim Albumin vorliegen, dessen Kristalle einen geringen Prozentsatz Fettsäuren enthalten (49). Auch in vitro lassen sich Lipoproteinkomplexe herstellen, an denen sogar die Stärke der Lipoid-Protein-Bindung untersucht werden kann (50). Danach können manche dieser Bindungen bereits durch relativ milde Eingriffe zerstört werden, beispielsweise durch Zugabe von Heparin. Die Isolierung von Lipoproteinen aus dem Plasma geht unabhängig von der Isolierungsmethode, immer mit einer Verdünnung durch Pufferchemische einher und es ist nicht ausgeschlossen, daß die Lipoproteine, die aus Plasma bis jetzt isoliert worden sind, erst bei der Verdünnung entstehen und daß die im nativen Plasma vorliegenden Eiweiß-Lipoid-Komplexe anderer Art sind. In Tierversuchen mit Kaninchen und Ratten hat MAURER (51) tatsächlich nachgewiesen, daß eine Phosphatidfraktion, die in nativem Zustand an Albumin gebunden ist, bei Verdünnung mit Puffer, wie sie auch unter den Bedingungen der Elektrophorese stattfindet, an die Globulinfraktion angehängt wird. Alle Überlegungen über Lipoproteine geschehen also mit der Einschränkung, daß erst zu prüfen ist, ob die bis jetzt bekannten Lipoproteine auch in vivo in gleicher Form vorkommen.

Präparate, die Phosphorlipase A enthalten, erhöhen die Permeabilität der Erythrocytenmembran unter gleichzeitiger Abspaltung eines Moleküls Fettsäure Die Narkosetheorie von OVERTON und H H MEYER beruht auf der experimentellen Beobachtung daß die narkotische Wirkung gewisser Substanzen etwa der Größe ihres Verteilungskoeffizienten zwischen Wasser und Olivenöl entspricht narkotische Wirkung und Öllöslichkeit also parallel gehen Wenn heute auch feststeht daß es viele lipoidlösliche nichtnarkotische Substanzen gibt, so bleibt doch das Verdienst beste



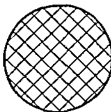








Abb 121 *Molekulare Struktur der Erythrocytenmembran* (nach PARPART und BALLENTINE (66) modifiziert)

Glycerin, gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren sowie Phosphat dürften auf Grund ihres reichlichen Vorkommens im Stoffwechsel immer in ausreichendem Maße für die Phosphatidsynthese zur Verfügung stehen, und es sind keine Umstände bekannt, unter denen ihr Mangel zu Störungen des Phosphatidstoffwechsels führt. Anders liegen die Verhältnisse bei den mehrfach ungesättigten Fettsäuren sowie den stickstoffhaltigen Basen.

Langkettige *mehrfach ungesättigte Fettsäuren* kann der Tierkörper anscheinend nicht synthetisieren. Für Linolsäure (C_{18}-Octadecadiensäure) und Arachidonsäure (C_{20}-Eicosatetraensäure) ist es bewiesen, daß sie bei der Ratte essentielle Nahrungsbestandteile darstellen (52, 53), möglicherweise gehören noch weitere C_{20}- und C_{22}-Säuren mit mehr als einer Doppelbindung in diese Gruppe. So konnten BERNHARD und SCHOENHEIMER (54) nach Fütterung mit schwerem Wasser kein Deuterium in Linolsäure und Triensäuren von Ratten finden, und SINCLAIR (55) zeigte, daß selbst kleine Mengen ungesättigter Fettsäuren, wie beispielsweise im Lebertran, begierig von den Gewebsphosphatiden aufgenommen und zäh festgehalten werden.

Äthanolamin (Colamin) wird im Körper durch Decarboxylierung von Serin gebildet. Der Abbau des Colamins dagegen geht zum Glycin, wobei allerdings die Aminogruppe des Glycins nicht aus dem *Äthanolamin* stammt. Da Glycin seinerseits im Vorläufer des Serins sein kann, kann der gesamte Colaminstoffwechsel in Form eines Cyclus dargestellt werden (Abb. 119).

Cholin entsteht mit großer Wahrscheinlichkeit durch schrittweise Methylierung von Äthanolamin. Vor allem der letzte Schritt von Dimethyläthanolamin zu Cholin scheint dabei sehr rasch zu verlaufen. Auf Grund früherer Versuche hielt man die Methylgruppen des Cholins für eine Art Methylreservoir, direkte Versuche zeigten aber keine Methioninsynthese durch Übertragung des Methylradikals von Cholin auf Homocystin (56), außerdem entsteht in Rattenleberhomogenaten aus Homocystein und Cholin Dimethylglycin, nicht aber Dimethyläthanolamin (57). Betain, ein Oxydationsprodukt des Cholins, scheint also der eigentliche Methyldonator zu sein. Abb. 120 enthält weiterhin die Umwandlung von Betain in Glycin, wenn auch der Ablauf dieser Reaktion noch nicht genauer beschrieben werden kann. Die bereits dargestellte Umwandlung von Glycin in Äthanolamin schließt dann auch für Cholin den Kreis der Reaktionen.

Abb. 119. *Stoffwechsel des Äthanolamins* (11). (Das α-C-Atom des Ausgangsglycins gekennzeichnet durch C*, wird nach Durchlaufen des Kreislaufes zu Carboxyl-C.)

Wie erwähnt, werden Serin, Äthanolamin und Cholin in den Phosphatiden des Körpers gefunden, und eine Betrachtung der Abbildungen 119 und 120 legt die Hypothese nahe, daß die für die freien Substanzen formulierten Reaktionen auch in den Phosphatiden ablaufen, also durch Decarboxylierung eine Umwandlung von Serin

Stoffwechsel der Inositlipoide

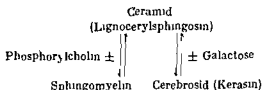
Über den Stoffwechsel des Inosits ist wenig bekannt Gehirnschnitte setzen in geeigneten Versuchsanordnungen Inosit in *Freiheit*, es wird angenommen daß dies durch Spaltung des Diphosphorinositids *geschieht (68) Im Stoffwechsel* wirkt Ino[illegible] unter bestimmten Bedingungen lipotrop, ohne daß der *Wirkungsmechanismus* bis jetzt geklärt wäre Die Wachstumshemmung des Tuberkelbacillus sowie *einiger* anderer Erreger durch Streptomycin kann in vitro durch Spuren inosithaltiger Phosphatide aufgehoben werden und zwar neutralisieren 0 2 Teile Phosphatid die Wirkung von 60 Teilen Streptomycin

Stoffwechsel der Sphingosinlipoide

Die beste Moglichkeit fur Untersuchungen über den Stoffwechsel der Sphingosinlipoide bietet das Nervengewebe, in dem während der postnatalen Entwicklung große Mengen Sphingosinlipoide gebildet werden und in wenigen Monaten die Zusammensetzung des Erwachsenengehirnes nahezu erreicht wird (24)

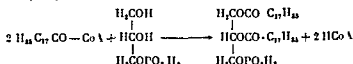
ZABIN und MEAD (97) haben gezeigt daß nach Injektion von carboxylmarkiertem ^{14}C Acetat in saugende Ratten radioaktives Sphingosin isoliert werden kann dessen ganze Radioaktivität sich in den C Atomen 3—18 befindet wahrend die ersten beiden frei bleiben Diese C Atome stammen aus Serin (SPRINSON und COULON (98)) welches auch das N Atom liefert Die Carboxylgruppe des Serins geht bei diesem Einbau verloren Auch Glycerin kommt vermutlich auf dem Weg uber Serin als Vorlaufer in Frage wahrend Äthanolamin das Produkt der Decarboxylierung von Serin (S 607 Abb 119) nicht eingebaut wird In diesen Versuchen hatte die Galactose aus den Cerebrosiden eine niedere Aktivitat, obwohl einige der zugefuhrten radioaktiven Substanzen sich als gute Glykogenbildner erwiesen

Der Cerebrosidgehalt der Marksubstanz nimmt beim Menschen entsprechend dem langsamen Wachstum der Markscheiden, nur im Verlauf von Jahren langsam und stetig zu Andererseits nimmt der Lipoidgehalt degenerierender Nerven rasch ab so daß an einem regen Stoffwechsel der Sphingosinlipoide kein Zweifel bestehen kann Die Reaktionen die dieser Stoffwechsel durchlauft sind noch vollig unbekannt An Fermenten die den Abbau der Sphingosinlipoide einleiten konnen kennt man bis heute nur eine Phosphatase die Sphingomyelin spaltet das entstandene Ceramid konnte das Zwischenprodukt einer Umwandlung in Cerebroside sein



Vergleicht man den intravitalen Abbau von Sphingomyelin und Cerebrosid am Tier nach Injektion dieser Substanzen so ergibt sich fur Sphingomyelin ein wesentlich rascherer Abbau als fur Cerebroside Andererseits ist die normalerweise in der Zelle enthaltene Menge Sphingomyelin außergewohnlich stabil und kann durch [illegible] e teres verandert werden Im Serum [illegible] nostische Be[illegible] ht zu Auch Cerebroside sollen in meßbaren Mengen im Serum nachgewiesen werden konnen doch

Kornberg und Pricer (110) sowie Dawson (111) gelang es, ein Ferment zu isolieren, welches aus den CoA-Verbindungen von Fettsäuren, besonders C_{16} und C_{18}, und α-Glycerinphosphat, nicht aber β-Glycerinphosphat, Phosphatidsäuren bildet, z. B.

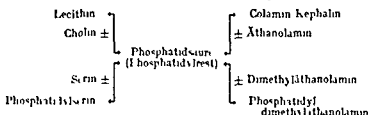


$$2\,H_{35}C_{17}CO-CoA + \begin{matrix} H_2COH \\ | \\ HCOH \\ | \\ H_2COPO_3H_2 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} H_2COCO\cdot C_{17}H_{35} \\ | \\ HCOCO\cdot C_{17}H_{35} \\ | \\ H_2COPO_3H_2 \end{matrix} + 2\,HCoA$$

Ein Fermentsystem, das bei Anwesenheit von ATP, CoA und Cystein aus Phosphatidsäuren und Cholin Lecithin bildet, hat Kennedy entdeckt (96). Cytidindiphosphatcholin scheint die cholinübertragende Substanz zu sein (93). Die Untersuchungen des gleichen Autors an Mitochondrien der Rattenleber zeigten, daß die Methylgruppen des Cholins bei der Lecithinsynthese erhalten bleiben, Colamin-Kephalin also kein Zwischenprodukt darstellt.

Nach diesen Ergebnissen sind die Phosphatidsäuren die ersten Produkte der Glycerinphosphatidsynthese. Die auf Grund der älteren Arbeiten angenommene Hypothese, daß die Phosphatidsynthese keinem festen Pfad folgt, sondern daß die verschiedenen Bindungen unabhängig voneinander gebildet werden können, verliert an Wahrscheinlichkeit, vor allem auch nachdem Kennedy zeigte, daß Phosphorylcholin und Glycerinphosphorylcholin in seinem System keine Intermediärprodukte der Phosphatidsynthese sind (96). Andererseits konnten in der Leber, dem Hauptort der Phosphatidsynthese, keine Phosphatidsäuren gefunden werden (112). Die Möglichkeit, daß die Phosphatidsynthese auf verschiedenen Wegen läuft, ist also noch nicht ausgeschlossen.

Eine Umkehrbarkeit der Reaktion zwischen Phosphatidsäuren und Cholin mit Ersatz der Base ist nach Artom (11, 61) eine einfache Erklärung für die Umwandlung der Phosphatide untereinander (62), etwa in der Art des folgenden Schemas:



Über den intracellulären *Abbau* der Phosphatide ist außer der Tatsache, daß der Phosphatidgehalt von Organen bei der Autolyse abnimmt, wenig bekannt. Die Iso- [illegible] wird jedoch ungespalten resorbiert.

Funktionen der Glycerinphosphatide

Auf Grund ihrer Fähigkeit, mit Wasser stabile Emulsionen zu bilden, kommt den Phosphatiden eine Transportfunktion für die Fettsäuren zu, die vor allem bei Betrachtung der Verhältnisse im *Blutplasma* deutlich wird, in dem Phosphorlipoide (100—250 mg%) immer vorhanden sind. Neutralfette sowie Cholesterin und seine Ester sind sehr hydrophob, ihre Eine Verteilung in phosphatidhaltigem Plasma wird

Nach seinem Vorschlag nennt man Substanzen, die wie Cholin in der Lage sind durch Fehlernährung *erzeugte Fettlebern in Ratten zu verhuten* oder zu heilen, *lipotrop* BEST schrieb auf *Grund seiner ersten Ergebnisse dem Cholin* Vitamincharakter zu stellte aber kurz darauf fest, daß Cholin durch reichliche Eiweißgaben *ersetzt werden* kann (74) Der lipotrope Bestandteil des Eiweißes ist Methionin (75) *Auch Betain kann Cholin* zu einem gewissen Grad ersetzen — die Wirkung des Betains wie des *Methionins erklärt* sich ohne weiteres aus ihrer Fahigkeit, Methylgruppen fur die Cholinsynthese zur Verfugung zu stellen *Ahnlich ist die Fettleber* nach Zufuhr von Guanidinessigsäure zu erklären Diese Substanz wird im Körper rasch zu Kreatin methyliert, wodurch die Reserven des Korpers an Methyldonatoren, vor allem in *Form des Cholins*, stark beansprucht werden Unklarer ist dagegen die fettlebererzeugende Wirkung des Cystins Die wahrscheinlichste Erklärung ist die, daß Cystin das Wachstum fordert und dadurch den Methioninbedarf erhoht *Eine weitere* Moglichkeit, Fettlebern zu erzeugen, besteht im Entzug der essentiellen mehrfach ungesattigten Fettsauren aus dem Futter Auch reichliche Zufuhr von Cholesterin (76) und Vermehrung des Inositbedarfs durch Gabe von Biotin können Fettlebern erzeugen

Die Methylgruppen des Cholins und die mehrfach ungesattigten Fettsauren konnen als diejenigen Bestandteile des Lecithin- beziehungsweise Phosphatidmolekuls angesehen werden, die der Korper aus der Nahrung beziehen muß Werden sie in zu geringem Maße zugefuhrt, so tritt eine Verringerung der Lecithinbildung ein, die deshalb als eine der Ursachen der Fettleberbildung angesehen werden kann Triäthylcholin und *Arsenocholin*


$(C_2H_5)_3N^+CH_2CH_2OH$ Triathylcholin

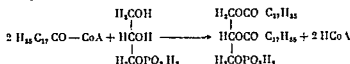

$(CH_3)_3As^+CH_2CH_2OH$ Arsenocholin

konnen sowohl die Stelle des Cholins als lipotrope Substanz einnehmen als auch in die Phosphorlipoide eingebaut werden Dies ist, neben der Wirkung der ungesattigten Fettsäuren, ein weiterer Beleg dafur, daß die lipotrope Wirkung des Cholins nicht der Substanz selber, sondern einem Reaktionsprodukt, vermutlich eben dem Lecithin, zukommt

Die pathologische Anhäufung von Fett in der Leber kann durch mangelhaften Abtransport der Leberfette oder Verringerung der Fettoxydationen verursacht sein wahrend die Synthese von Fettsauren und Glykogen bei geringgradigen Fettlebern noch normal ist (95) *Versuche an Leberschnitten von Cholinmangelratten (Eiweißmangel plus Guanidinessigsaure) zeigten, daß die Fettverbrennung* stark *verringert* ist durch Cholinzufuhr vor der Totung aber annähernd normalisiert werden kann (11) In diesen Versuchen ist Cholin selbst nicht die fur die Oxydationssteigerung notwendige Substanz, da Zusatz von Cholin in vitro wirkungslos ist, das Vorhandensein einer gewissen Menge Lecithin kann also als Vorbedingung ungestort verlaufender
[illegible] Funktio
[illegible]

weise weil es ein hydrophiles Substratreservoir darstellt, aus dem rascher [illegible] Neutralfett Fettsauren abgespalten werden konnen Beim Zusammenwirken der Fermente des Mitochondriums spielt Lecithin als Strukturbestandteil eine entscheidende Rolle Hierfur sprechen Versuche von QUASTEL (78), der durch Inkubation mit Lecithinase A nahezu sämtliche Enzyme der nichtloslichen, also mitochondralen Zellfraktion inaktivieren konnte, wahrend die löslichen Fermente intakt blieben Auch

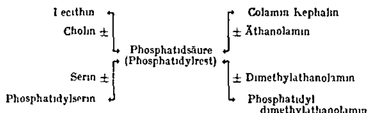
KORNBERG und PRICER (110) sowie DAWSON (111) gelang es, ein Ferment zu isolieren, welches aus den CoA-Verbindungen von Fettsäuren, besonders C_{16} und C_{18}, und α-Glycerinphosphat, nicht aber β-Glycerinphosphat, Phosphatidsäuren bildet, z. B.



Ein Fermentsystem, das bei Anwesenheit von ATP, CoA und Cystein aus Phosphatidsäuren und Cholin Lecithin bildet, hat KENNEDY entdeckt (96). Cytidindiphosphatcholin scheint die cholinübertragende Substanz zu sein (93). Die Untersuchungen des gleichen Autors an Mitochondrien der Rattenleber zeigten, daß die Methylgruppen des Cholins bei der Lecithinsynthese erhalten bleiben, Colamin-Kephalin also kein Zwischenprodukt darstellt.

scheinlichkeit, vor allem auch nachdem KENNEDY zeigte, daß Phosphorylcholin und Glycerinphosphorylcholin in seinem System keine Intermediärprodukte der Phosphatidsynthese sind (96). Andererseits konnten in der Leber, dem Hauptort der Phosphatidsynthese, keine Phosphatidsäuren gefunden werden (112). Die Möglichkeit, daß die Phosphatidsynthese auf verschiedenen Wegen läuft, ist also noch nicht ausgeschlossen.

Eine Umkehrbarkeit der Reaktion zwischen Phosphatidsäuren und Cholin mit Ersatz der Base ist nach ARTOM (11, 61) eine einfache Erklärung für die Umwandlung der Phosphatide untereinander (62) etwa in der Art des folgenden Schemas:



Über den intracellularen *Abbau* der Phosphatide ist außer der Tatsache, daß der Phosphatidgehalt von Organen bei der Autolyse abnimmt, wenig bekannt. Die Isolierung der Gewebsphosphorlipasen bereitet Schwierigkeiten. Die Nahrungsphosphatide werden im Darm weitgehend in Fettsäuren und Glycerinphosphorylcholin zerlegt, dessen weiterer Abbau durch Phosphatasen erfolgt. Ein Teil der Glycerinphosphatide wird jedoch ungespalten resorbiert.

Funktionen der Glycerinphosphatide

Auf Grund ihrer Fähigkeit, mit Wasser stabile Emulsionen zu bilden, kommt den Phosphatiden eine Transportfunktion für die Fettsäuren zu, die vor allem bei Betrachtung der Verhältnisse im *Blutplasma* deutlich wird, in dem Phosphorlipoide (100—250 mg%) immer vorhanden sind. Neutralfette sowie Cholesterin und seine Ester sind sehr hydrophob; ihre feine Verteilung in phosphatidhaltigem Plasma wird

log (Phosphorlipoide in mg%) = 0 648 log (freies Cholesterin in mg%) + 1 190

auf Grund derer Veränderungen in der Konzentration beider Substanzen oder Veränderungen im Verhältnis zwischen freiem und Estercholesterin zwangsläufig zu Änderungen des C/P Quotienten führen

Pathologische Physiologie der Sphingosinlipoide

Die Sphingosinlipoide spielen eine wichtige pathophysiologische Rolle als Speichersubstanzen bei gewissen Speicherkrankheiten, so bestehen bei der Gaucherschen Krankheit mehr als zehn Prozent der Trockensubstanz der Milz aus Cerebrosiden

Das Wesen einer *Speicherkrankheit* (Thesaurismose) beruht nicht allein auf der Anhäufung körpereigener oder fremder Substanzen, sondern vor allem auf der damit verbundenen pathologischen Veränderung der Speicherzelle bezüglich Form und Funktion (E von Gierke (81)) Je nachdem, ob die gespeicherte Substanz in der Zelle gebildet oder ihr von außen zugeführt wird, werden endogene und exogene Speicherkrankheiten unterschieden Bei den Sphingosinlipoidosen handelt es sich um endogene Speicherkrankheiten konstitutioneller Art, um angeborene Fehler im Zellstoffwechsel der Lipoide Als Ursache einer solchen Stoffwechselstörung kommt in erster Linie eine Abartigkeit der Fermentzusammensetzung der Zelle in Frage, wie dies für die Glykogenspeicherung bereits von von Gierke vermutet und von Cori und Cori (87) sehr wahrscheinlich gemacht wurde (S 366) Durch die anomale enzymatische Zellstruktur kommt es zu Mehrsynthese oder verringertem Abbau der Speichersubstanz zu Speicherung mit Veränderung der Zellform und meist zur allgemeinen Funktionsbeeinträchtigung Bei den Sphingosinlipoidosen ist ein erblicher Gendefekt die Ursache der anomalen enzymatischen Zellstruktur Diese Krankheiten gehören also zu den hereditär konstitutionellen, die Speicherung ist als wesentliche Manifestation der Krankheit, nicht aber als deren Grundursache anzusehen (2)

Die Reaktion der Zelle auf die Speicherung ist weitgehend von der Art der gespeicherten Substanz abhängig Selbst chemisch nahe verwandte Substanzen wie Cerebroside und Sphingomyeline rufen histologisch verschiedene Zellveränderungen hervor Andererseits ist die morphologische Reaktion auf die Speicherung unabhängig von der Herkunft der gespeicherten Substanz, so führt die Injektion von Cerebrosiden zu einem histologischen Bild, das von der Gaucherschen Krankheit nicht zu unterscheiden ist

Gauchersche Krankheit

Die *Gauchersche Krankheit* (Cerebrosidlipoidose, reticulohistocytäre Cerebrosidose) ist eine familiär gehäuft vorkommende Störung des Stoffwechsels der Reticulumzellen und Histocyten in den lymphatischen und hämatopoetischen Organen Das Kennzeichen der Stoffwechselstörung besteht in einer Anhäufung von Cerebrosiden in Reticulumzellen (Gaucherzellen), durch die es zu Hyperplasie und Vergrößerung von Milz, Knochenmark, Leber und Lymphknoten kommt Die Krankheit wurde 1882 von Gaucher erstmals beschrieben, Epstein und Lieb entdeckten 1924, daß es sich bei der gespeicherten Substanz um das Cerebrosid Kerasin handelt Später wurde gefunden daß in vielen, aber nicht allen Fällen die gespeicherte Substanz ein Glucosidocerebrosid ist (S 620)

Durch die Cerebrosidspeicherung entstehen aus den Zellen des Reticuloendothels die sogenannten *Gaucherzellen*, vor allem in Milz, Leber, Lymphknoten und Knochen

Tabelle 83 *Phosphatidgehalt von Säugetierorganen in Prozenten des Feuchtgewichtes*

Art	Gewebe	Phosphorglyceride	Plasmalogene	Sphingomyelin
Ratte*	Gehirn	5 280		0 265
	Ischiasnerv	6 500		1 725
	Leber	3 650		0 041
	Niere	2 980		0 500
	Lunge	1 912		0 325
	Milz	2 020		0 350
	Herz	2 180		0 120
Katze*	Gehirn	4 330		1 250
	Ischiasnerv	4 475		3 790
Hund**	Leber	2 340	0 067	0 030
	Niere	1 605	0 332	0 312
	Pancreas	2 240	0 214	0 186
	Ovarien	1 510	0 132	0 18
	Schilddrüse	0 460	0 076	0 055
	Nebenniere	2 230	0 224	0 212
	Nebennierenmark	2 250	0 316	0 500
	Nebennierenrinde	1 690	0 253	1 000
	Thymus	0 930	0 135	0 925
	Hoden	*1 290*	*0 135*	*0 810*
Rind*	Gehirn (Grau)	3 950		0 300
	Gehirn (Weiß)	7 360		0 232
	Pancreas	2 550		0 105
Mensch*** (Hirn)	Striatum		0 461	
	Rinde		*0 427*	
	Hypothalamus		0 460	
	Thalamus		0 849	
	Pallidum		1 235	
	Marklager		1 915	
neugeboren	Marklager		0 179	
Mensch*	Plasma	0 218		0 035

*) (10) **) (109) ***) (108)

Die *selektive Aufnahme von Stoffen* in die Zelle wird unter anderem durch das passive Verhalten der Zellmembran bestimmt, deren selektive Permeabilitäten *und Impermeabilitäten sich teilweise durch ihren Aufbau erklären lassen müssen* Nach Bethe (85) ist die eigentliche Zellmembran (die Plasmahaut) nach Art eines Mosaiks aus mehrschichtigen Lipoidteilchen und Eiweißmolekülen aufgebaut, wobei noch Poren frei bleiben So wirkt die Plasmahaut als eine Membran, die für lipoidlösliche Substanzen wie Sauerstoff und Kohlendioxyd leicht durchlässig ist und die auch die Diffusion von Wasser und kleinen lipoidunlöslichen Molekülen (auf dem Weg über die Eiweißschichten) ermöglicht, eine weitere Passage von Wasser und lipoidunlöslichen Molekülen erfolgt in einer ihrer Größe entsprechenden Geschwindigkeit durch die Poren, durch die sehr große Moleküle nicht passieren können Unter der Annahme eines solchen Modells ist das Verhalten der Kapillarwand bereits recht gut zu erklären (86), am Verhalten von Zellmembranen müssen *aber neben dem chemischen Aufbau der Plasmahaut* aktive Kräfte bei Aufnahme und Ausscheidungsvorgängen beteiligt sein (R Höber)

hen, an Hand narkotischer Substanzen gezeigt zu haben, daß das Eindringen von Stoffen in die Zelle eine Funktion der Lipoidlöslichkeit sein kann

Die experimentelle Untersuchung des Aufbaues der Zellmembran durch direkte Methoden ist schwierig, da es bei den meisten Zellen unmöglich ist, die Zellmembran vom Cytoplasma zu trennen Der Erythrocyt bildet eine Ausnahme, wenn man von der Voraussetzung ausgeht, daß seine Membran den allergrößten Teil seines Stromas ausmacht Das Erythrocytenstroma besteht aus Lipoiden und Eiweiß im ungefähren Verhältnis 1 1,7 Die Lipoide machen also etwa zwei Fünftel der Membran aus Innerhalb der Zelle kommen nur lipoidfreie Eiweiße vor Nach PARPART und BALLENTINE (66) überwiegen im Erythrocyten die Kephaline, die 46% der Gesamtlipoide ausmachen sollen, daneben wurden 11% Lecithin, 8% Sphingomyelin und 30% Cholesterin gefunden Die Chemie der letzten 5% wurde von den Autoren nicht erkannt OTTENSTEIN und Mitarbeiter haben in den Erythrocyten greifbare Mengen Cerebroside nachgewiesen (67) und YAMAKAWA und SUZUKI (21) sowie KLENK und LAUENSTEIN (87) haben Ganglioside im Erythrocytenstroma gefunden Durch trockene, mild wirkende Fettlösungsmittel können die Lipoide nicht quantitativ extrahiert werden, und man vermutet deshalb, daß sie als „Lipoproteine" vorliegen

Auf Grund ihrer Untersuchungen haben PARPART und BALLENTINE eine *Struktur der Erythrocytenmembran* vorgeschlagen, wie sie modifiziert in Abbildung 121 wiedergegeben wird In dieser Struktur bildet das Eiweiß Stromatin ein etwa zwei Moleküle dickes netzartiges Grundskelett, in dessen Poren Lipoide eingelagert sind Die Phosphorlipoide bilden dabei eine Doppelschicht, deren „äußere" Lage durch ihre polaren Ladungen an das Eiweiß gebunden ist Die „innere" Lage ist mit der äußeren durch die löslichkeitsbedingte Aneinanderlagerung der Fettsäurereste verbunden, dadurch trägt die Innenschicht wieder polare Gruppen und erlaubt so den Durchtritt von Wasser Die Cholesterinmoleküle muß man sich in diesem Schema als verhältnismäßig locker gebundene, in der Region der Fettsäurereste vorkommende Substanz vorstellen.

Genau untersucht werden konnten auch die *Markscheiden* der sehr dicken Nervenfasern des Tintenfisches, die Ergebnisse werden im Prinzip vielleicht auch für andere Zellmembranen Gültigkeit besitzen Nach F O SCHMITT bestehen die Markscheiden aus übereinandergelagerten Eiweiß und Lipoidschichten (Abb 122b) Die Lipoide sind in einer molekularen Doppelschicht so ausgerichtet, daß die Enden der Fettsäurereste nach der Innenseite der Schicht weisen, die polaren oder hydrophilen Gruppen dagegen die Außenseite bilden Durch Beteiligung von Lipoiden mit vorwiegend positiver Ladung an der einen, solche mit vorwiegend negativer Ladung an der anderen Seite der Doppelschicht könnten quer durch die Membran die *Potentialdifferenzen* geschaffen werden (65), die eine wichtige Eigenschaft der Zellwand darstellen (Abb 122a)

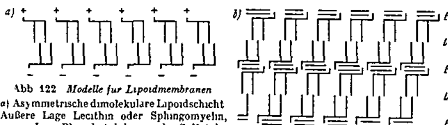


Abb 122 *Modelle für Lipoidmembranen*
a) Asymmetrische dimolekulare Lipoidschicht Äußere Lage Lecithin oder Sphingomyelin, innere Lage Phosphatidylserin oder Sulfatide
b) Markscheide einer Nervenfaser E = Eiweiß, L = Lipoid

nungen durch profuses Schwitzen Speichelfluß, Erbrechen sind haufig Das Knochenmark enthalt Schaumzellen die gelegentlich ins stromende Blut ausgeschwemmt werden Es entsteht eine geringe Anamie, aber keine Verringerung der Zahl der Thrombocyten oder Leucocyten Die Blutchemie ist normal, gelegentlich wird eine geringe Lipamie und Hypercholesterinamie beobachtet

Die *Diagnose* ist meist einfach Durch die *chemische* Untersuchung bioptischen Materials ist die Entscheidung in allen fraglichen Fallen zu treffen Die *Prognose* der infantilen Form ist absolut infaust, eine *Therapie* gibt es nicht

Die sehr seltene *chronische Form* (Erwachsenenform) verlauft unter dem Bild der Lebercirrhose mit Ikterus, Splenomegalie und Lungenfibrose Auch diese Falle verlaufen todlich Die Verlaufsdauer ist unterschiedlich und betragt Monate oder Jahre

Gangliosidosen

Das Gehirn enthalt bei der Niemann Pickschen Krankheit wahrscheinlich vermehrt Ganglioside (KLENK) Eine starke Vermehrung der Ganglioside des Gehirns wurde von KLENK auch bei der *Tay Sachsschen Krankheit*, der *infantilen amaurotischen Idiotie*, gefunden Die Symptomatik dieser Krankheit ahnelt den neurologischen Erscheinungen der Niemann Pickschen, man findet bei beiden Krankheiten den kirschroten Fleck mit graugrunem Hof in der Retina Trotzdem ist die Tay Sachssche Krankheit nicht als eine Sphingomyelinose anzusehen da eine Anhäufung von Sphingomyelin weder in den visceralen Organen noch im Gehirn gefunden wurde

Bei der *Hurler Pfaundlerschen Krankheit* (Gargoylismus) hat BRANTE (84) eine *Gangliosidvermehrung im Gehirn gefunden Daruber hinaus konnte er* aus Leber und Meningen eine Substanz isolieren, die er als Mucopolysaccharid identifizierte Die gleichzeitige Vermehrung von Mucopolysaccharid und Gangliosid ist sehr interessant da beide Substanzen sowohl Hexosamin als auch Neuraminsäure (S 619) enthalten Ganglioside werden meist an Hand ihres Neuraminsauregehaltes bestimmt und es muß deshalb geklart werden, ob die heute verwendeten Methoden für Organe die sowohl Ganglioside als auch Mucopolysaccharide enthalten brauchbar sind

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

THUDICHUM J L W Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der ... Lecithin and Allied ... rebro- ... 1948 ... York ... New ... schen ... 1951 — ... lipid

Einzeldarstellungen

1 CELMER W D und CARTER H E Physiol Rev 32 (1952) 167 — 2 ZÖLLNER N In Handbuch der Hamatologie 5 Band Im Druck — 3 RICE F A H und OSLER A G J Biol Chem 189 (1951) 115 — 4 THANNHAUSER S J, BENOTTI J und BONCODDO N F

sind die entsprechenden Befunde vermutlich irrig (67) Mit präparativen Methoden konnten THANNHAUSER und BENOTTI aus Plasma kein Cerebrosid gewinnen während CARTER aus einer Serumfraktion die etwa 200 Litern Serum entsprach 100 mg Cerebroside isolieren konnte Danach beträgt deren Konzentration im Serum etwa 0 05 mg%

Pathologie und Klinik der Lipoide

Pathologische Physiologie der Glycerinphosphatide

Über die pathologische Physiologie der Glycerinlipoide ist wenig Zuverlässiges bekannt Bei Leberschäden scheint der Phosphatidstoffwechsel betroffen zu sein und bei vielerlei Krankheiten ist der Phosphorlipoidgehalt des Blutes verändert

CHAIKOFF und seine Mitarbeiter (69) haben in vielen Veroffentlichungen eindeutig gezeigt daß die Phosphatide des Plasmas mit denen der Leber nicht aber mit denen anderer Gewebe in dauerndem Austausch stehen Aus anderen Untersuchungen (ARTOM (70) ZILVERSMIT (71)) geht hervor daß bei Vorherrschen des Fettstoffwechsels nach reichlicher Fettfutterung oder in diabetischen Hunden der Phosphorlipoidgehalt bzw umsatz in Leber und Niere erhoht ist Diese Befunde sind nicht ohne weiteres zu deuten solange die Phosphatidfraktion die vermehrt umgesetzt wird nicht klarer beschrieben werden kann MAYER und SCHAEFFER (72) haben beobachtet daß beim Kaninchen in der Kalte eine Vermehrung der Gewebsphosphorlipoide gleichzeitig mit einer Vermehrung der Mitochondrien auftritt Da Mitochondrien welche die Fettverbrennung besorgen zum großen Teil aus Phosphorlipoiden bestehen mag die Vermehrung der Phosphatide auf eine Rolle in der Fettverbrennung hindeuten eine Ansicht die auf Grund anderer Argumente bereits um die Jahrhundertwende von LOEW vertreten worden war Auch Beobachtungen uber die experimentelle Fettleber passen zu dieser Hypothese

Die *Leber* spielt eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel Wenn der Organismus größere Mengen Fett verbrennt nimmt die Leber vermehrt Fettsäuren auf und setzt sie um Diese Fettsäuren kommen bei fettreicher Ernährung aus dem Nahrungsfett bei Hunger aus den Depots wie sich aus ihrer Zusammensetzung erkennen läßt Neben den physiologischen Anhäufungen von Fett in der Leber gibt es eine *pathologische Fettleber* die durch bestimmte Ernährungsweisen erzeugt und durch Zufuhr einer Reihe sogenannter *lipotroper* Substanzen verhindert werden kann

Die erste Beobachtung zu diesem Problem war die Feststellung daß pancreatektomierte Hunde auch durch sorgfältige Insulinbehandlung bei gewohnlichem Futter nicht am Leben gehalten werden konnen sondern an Fettlebern eingehen diese Fettlebern aber durch Futterung von rohem Pancreas oder Lecithin verhindert und geheilt werden konnen Seither hat man festgestellt daß eine große Zahl von Moglichkeiten besteht durch bestimmte Futterzusammenstellungen Fettlebern zu erzeugen das gemeinsame an vielen dieser Versuche ist daß auf Grund der Versuchsanordnung eine Storung der Lecithinsynthese beziehungsweise eine Abnahme des Lecithingehaltes der Leber wahrscheinlich ist (In den meisten Fällen wird parallel mit dem Fortschreiten der Fettleber das Auftreten einer oft nur transitorischen Nierenläsion beobachtet die vermutlich die gleiche Pathogenese hat) BEST (73) hat die Versuche mit der Fettleber nach Pancreatektomie folgerichtig fortgeführt und dabei an Ratten festgestellt daß das wirksame Prinzip des Nahrungslecithins im Cholin zu suchen ist

D Naturwissenschaften 41 (1954), 166 — 69 GOLDMAN, D S, CHAIKOFF, I L, PENHARDT, W O, ENTENMAN, C, und DAUBEN, W G · J Biol Chem 184 (1950), 72[illegible] — 70 ARTOM, C Arch fisiol 32 (1933), 57 — 71 ZILVERSMIT, D B und DILUZIO N R J Biol Chem 194 (1952), 673 — 72 MAYER, A, SCHAEFFER, G, und RATHERY F J physiol path gén 16 (1914), 325, 344, 581 — 73 BEST, C H, FERGUSON, G C und HERSHEY, J M J Physiol, London, 79 (1933), 94 — 74 BEST, C H, und HUNTSMAN M E J Physiol, London, 83 (1935), 255 — 75 TUCKER, H F, und ECKSTEIN H C J Biol Chem 121 (1937), 479 — 76 PETERS, J P, und VAN SLYKE, D D Quantitative Clinical Chemistry Interpretations, 1 Band, S 431 Baltimore 1946 — 77 ZÖLLNER, N, und GROEBL, H Zschr physiol Chem 290 (1952), 177 — 78 QUASTEL, J H, und BRAGANCA, B M Fed Proc 11 (1952), 272 — 79 KIELLEY, W W, und MEYERHOF, O J Biol Chem 183 (1950), 391 — 80 CORNATZER, W E Phospholipide Metabolism in Human Liver Disease In Phosphorus Metabolism, 2 Band S 2[illegible] Baltimore 1952 — 81 VON GIERKE, E Med Klin 27 (1931), 576 — 82 CORI, G T und CORI, C F J Biol Chem 199 (1952), 661 — 83 KLENK, E Verh Ges Verdauungskrkh 14 (1938), 6 — 84 BRANTE, G Scand J Clin Laborat Invest 4 (1952), 43 — 85 BETHE, A Allgemeine Physiologie, S 54 Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952 — 86 PAPPENHEIMER, J R Physiol Rev 33 (1953), 387 — 87 KLENK, E, und LAUENSTEIN, K Zschr physiol Chem 295 (1953), 164 — 88 LEUPOLD, F, FRANK, H, und BÜTTNER H Zschr physiol Chem 296 (1954), 55 — 89 HANAHAN, D J, TURNER M B und [illegible]

[illegible]

I Acta chem Scand 6 (1952), 358 [illegible]

J Biol Chem 215 (1955), 211 — [illegible]

— 94 JACKSON, R S, und WILE… [illegible]

95 BERNHARD, K Schweiz med [illegible] B l

Chem 209 (1954), 525, J Biol ([illegible]

249 — 97 ZABIN, I, und MEAD, [illegible]

(1954), 87 — 98 SPRINSON, D E [illegible]

99 THANNHAUSER, S J Lipidose [illegible] York

1950 — 100 BAER, E J Biol Chem 198 (1952), 853 — 101 TONKS, D B, und ALLEN R H Science 118 (1953), 55 — 102 LEVINE, C, und CHARGAFF, E J Biol Chem 192 (1951), 465 — 103 MALKIN, T, und POOLE, A G J Chem Soc (1953), 3470 — 104 BAER E J Amer Chem Soc 75 (1953), 5533 — 105 MCKIBBIN, J M, und TAYLOR W E J Biol Chem 196 (1952), 427 — 106 BECKER, G, BODE, F, und SCHRADE, W Klin Wschr 31 [illegible] Klin Wschr 32 (19[illegible]

27 — 107 [illegible] soc chim bi[illegible]

35 (1953) [illegible] Zschr physi[illegible]

Chem 296 [illegible] suche aus dem

Thannhauserschen Laboratorium — 110 KORNBERG, A, und PRICER, W E jr J Biol Chem 204 (1953), 345 — 111 DAWSON, R M C Biochim biophysica acta 14 (1954) 374 Biochem J 57 (1954), 237 — 112 ROUSER, G MARINETTI G V, WITTER, R F BERRY J F und STOTZ, E J Biol Chem 223 (1956) 485 — 113 ZÖLLNER, N In Moderne Probleme der Pädiatrie 3 (1957), im Druck

eine von KIELLEY und MEYERHOF (79) dargestellte ATPase enthält reichlich Phos phatide und wird durch die Wirkung von Cl Welchi Toxin welches eine Lecithi nase D enthält, inaktiviert

Die Zusammenhange zwischen toxischen oder infektiosen Leberschäden und dem Phosphatidstoffwechsel sind noch nicht geklart Toxische Fettlebern nach Zufuhr von Phosphor oder Tetrachlorkohlenstoff konnen durch Cholin nicht verhindert wer den allerdings wird bei Ratten die Wiederherstellung normaler Verhältnisse durch Cholin beschleunigt Bei Cholesterinfettleber und bei Biotinfettleber ist eine Storung des Phosphatidstoffwechsels nicht erwiesen Obwohl also die Verringerung der Lecithinsynthese zu Fettleberbildung fuhren kann kommen auch andere Ursachen in Frage Bei Leberschaden durch *Hepatitis* oder *Lebercirrhose* ist die Phosphatid synthese gemessen mit ^{32}P vollkommen normal trotz schwerer histologischer Ver anderungen (80) Andererseits weisen Leberkranke oft ein bizarres Verhalten der Plasmaphosphorlipoide auf Dies gilt vor allem fur die xanthomatose biliare Cirrhose (S 670) Auch bei den nicht durch Storungen des Phosphatidstoffwechsels hervor gerufenen Fettlebern durfte die Verringerung der Fettverbrennung die entscheidende Rolle spielen Hierfur sprechen Experimente die gezeigt haben daß nach toxischer Schadigung der Leber durch Tetrachlorkohlenstoff ein Ferment des Citronensäure cyclus die Bernsteinsäuredehydrase weniger aktiv als bei gesunden Tieren ist (77)

Der *diagnostische* Wert der Bestimmung der Phosphorlipoide des Serums ist auf wenige Krankheiten beschrankt Eine Verringerung des Serumlipoidphosphors (Nor malwert 4—10 mg% entsprechend 100—250 mg% Phosphorlipoiden) wird bei Unter ernahrung schweren Anämie
achtet geringe oder transit
wahrend der Gravidität vor
Acidose gefunden außerdem in den pathologisch lipämischen Seren der diabetischen Hyperlipämie bei schlecht eingestellten Diabetes bei der von Gierkeschen Krankheit und bei der Lipoidnephrose Bei Leberkrankheiten verhalten sich die Plasmaphos phorlipoide wie das Cholesterin Gallestauung fuhrt zu Anstieg und zwar mit der Dauer der Stauung zunehmend (76) Auch im Verlauf der Hepatitis kommt es bei einigen Fallen zunachst zu einem Anstieg der aber nur einige Tage anhält, während in anderen akuten Fällen der Lipoidphosphor abfällt Die toxischen Leberschäden zeigen in einem Teil der Falle einen vorubergehenden fruhzeitigen Anstieg der Phos phorlipoide meist aber von Anfang an einen Abfall Eine Verminderung wird in den Endstadien der Cirrhose auch der biliären Cirrhose, gefunden Bei Stauungsikterus ist ein Absinken des Phosphorlipoidspiegels ein prognostisch bedenkliches Zeichen Bei den Xanthomatosen verhalten sich die Serumphosphatide verschieden So ent

spiegel erhoht wenn auch weit weniger als der Neutralfettgehalt Normale Plasma phosphatide findet man bei der Niemann Pickschen, der Gaucherschen und der Schuller Christianschen Krankheit

Dem Quotienten aus den Konzentrationen von Gesamtcholesterin und Phosphor lipoiden (C/P Quotient) kommt kein eigener diagnostischer Wert zu Es besteht immer eine lineare Beziehung zwischen den Logarithmen der Konzentrationen von Phos phorlipoiden und freiem Cholesterin (94)



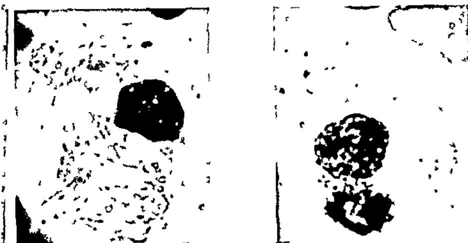


Abb 123 *Gaucherzellen* (Foto SANDKÜHLER)

mark (Abb 123) Im Sternalpunktat können die großen blassen oft mehrkernigen Gaucherzellen in nahezu allen Fällen der Krankheit beobachtet werden Besonders kennzeichnend ist die Protoplasmastruktur die als milchglasähnlich oder an Seidenpapier erinnernd beschrieben werden kann Nach Fixierung wirkt das Protoplasma wie von einem feinen Netzwerk durchsetzt es ist aber nie vacuolar Organe, deren Reticuloendothel in Gaucherzellen umgewandelt ist sind dadurch vergrößert bei chemischer Analyse weisen sie einen vermehrten Gehalt an Cerebrosiden auf (Tab 84) Während beim Erwachsenen die Speicherkrankheit auf Milz Knochenmark Leber und Lymphknoten beschränkt bleibt werden bei der kindlichen Form besonders Gehirn und Lunge daneben die endokrinen Organe betroffen

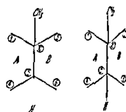
Tabelle 84 *Cerebrosidgehalt in den Organen eines Falles generalisierter Gaucherscher Krankheit* (in Prozenten des Trockengewichtes) (67)

	Milz	Leber	Knochen mark	Lunge	Herz	Niere
normal	0,1—0,5	0,05—0,15	—	0,1—0,6	0,24	0,1—0,7
Fall	3,2	2,3	1,3	6,8	2,3	3,1

Auf Grund des vorwiegenden Befalles des reticuloendothelialen Systems bestand eine Zeitlang die Vermutung daß das gespeicherte Cerebrosid aus dem Blutstrom in die Gaucherzelle
durch Injektion
logisch der Gauc
aber nach einiger Zeit zurück Demnach ist für die Aufrechterhaltung einer exogenen Cerebrosidspeicherung eine dauernde Erhöhung des Plasmaspiegels nötig jedoch konnte THANNHAUSER zeigen, daß bei der echten Gaucherschen Krankheit *im Plasma keine Cerebroside* vorkommen (99) Nachdem nun einerseits im Experiment ein transitorisches Auftreten von Cerebrosiden bei Tieren nicht zu anhaltenden pathologischen

Maßgebend für die Bezeichnung von Isomeren ist die *Stellung* der *Methylgruppe an C 10 im Verhältnis zur Projektionsebene* des Vierringsystems Liegt ein Substituent auf der entgegengesetzten Seite der Ringebene so wird dies als trans oder α Stellung bezeichnet bei Anordnungen mit den Substituenten auf der gleichen Seite w e d e Methylgruppe handelt es sich um cis oder β Formen Es ist *festgelegt* daß die Methyl gruppe als nach oben aus der Projektionsebene ragend anzusehen ist und daß all ebenfalls nach oben ragenden Substitutionen (cis β) durch einen durchgezogenen Bindestrich mit dem Grundskelett verbunden werden Verbindungen nach unten (trans α) werden durch einen unterbrochenen Strich angedeutet

Bei den natürlich vorkommenden Steroiden sind die Ringe B und C immer in trans Stellung miteinander verknüpft Auch die Ringe C und D sind mit Ausnahme der Herzgifte immer transständig Dagegen ist in der Verbindung der Ringe A und B die cis Stellung ebenso wichtig wie die trans Stellung (S 696 Abb 145) D e formelmäßige Darstellung dieser Verhältnisse erfolgt dadurch daß die Richtung d e da am Verknüpfungspunkt angesetzte H Atom durch die Lage der Ringverbindung bekommt im Vergleich mit der Methylgruppe an C 10 angegeben wird Handelt es sich wie beispielsweise im Cholestanol um eine trans Verbindung (trans bezügl h der Verbindung der Ringe) so läuft die Verbindung zwischen C 5 und C 6 etwas nach oben und das H Atom an C 5 kommt nach unten zu stehen und wird gestrichelt gezeichnet Das Umgekehrte gilt für das AB cis Isomere Coprostanol Diese AB trans (Cholestanol) AB cis (Coprostanol) Isomerie der Ringverbindung AB wird deshalb oft auch als Isomerie des H Atoms an C 5 bezeichnet Die trans Isomeren nennt man auch allo Verbindungen während die Verbindungen der cis Reihe oft normal heißen meist aber kein Präfix erhalten (z B Allopregnan und Pregnan)



Wichtige stereoisomere Reihen leiten sich durch Unterschiede in der Hydroxylgruppe an C 3 ab Beim Cholesterin handelt es sich um die β (oder cis) Stellung d e nach einem älteren Schema als normal oder transoid (n oder t) bezeichnet wird Verbindungen mit dem Hydroxyl in α Stellung werden epi Verbindungen genannt

An den C Atomen 8 9 10 und 13 kommen bei den natürlichen Steroiden keine Isomerien vor Die Methylgruppe an C 13 hat also immer β Konfiguration Auch bezüglich C 14 stimmen die Steroide mit Ausnahme der Herzgifte überein *Die Seitenketten* an C 17 werden ebenfalls meist in β Stellung gefunden α Formen kommen aber vor Trägt C 17 gleichzeitig mit einer Seitenkette noch eine Hydroxylgruppe so steht diese in α Stellung

Bei der Bezifferung der C Atome der Seitenketten der Steranderivate erhalten d e beiden Methylgruppen die Nummern 18 und 19 d e Seitenkette an C 17 wird vom Grundskelett ausgehend numeriert Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in den Strukturschemen gewöhnlich nur die H Atome eingezeichnet die an asymmetrische C Atome mit bekannter Stereoisomerie gebunden sind (siehe Strukturformel des Cholesterins)

Teils auf Grund chemischer Unterschiede teils an Hand ihrer biologischen Wirksamkeit lassen sich die Steroide einteilen in Sterine Gallensäuren Hormone der Keimdrüsen Hormone der Nebennierenrinde D Vitamine pflanzliche Steroidgl... de und Krötengifte

Für die Entstehung der Niemann-Pick-Zelle gelten ähnliche Erwägungen wie bei der Gaucherschen Krankheit (S. 639), besonders nachdem THANNHAUSER (99) und seine Mitarbeiter gezeigt haben, daß die Sphingomyeline des Serums bei der Krankheit nicht vermehrt sind, die Speicherung also auch hier nicht die Folge einer Infiltration von den Blutwegen aus sein kann. Auf Grund des normalen Cerebrosidgehaltes der befallenen Organe ist es wahrscheinlich, daß weder der Ceramidstoffwechsel noch der des Phosphorylcholins betroffen ist, sondern daß der Stoffwechseldefekt die Bildung der Esterbindung zwischen Ceramid und Phosphorylcholin betrifft.

Klinisch ist auch bei der Niemann-Pickschen Krankheit der vorwiegende Befall der jüdischen Rasse auffällig; eine Kombination mit anderen konstitutionellen Defekten wie Polydaktylie, Microgyrie oder der Tay-Sachsschen Krankheit kommt vor. Meist beginnt die Krankheit in den ersten sieben Monaten. Nachdem das Neugeborene sich zunächst normal entwickelt hat, fällt es nach einigen Wochen durch Appetitverlust, Apathie, Zurückbleiben im Wachstum und Gewichtsverlust auf; die Extremitäten magern ab, während das Abdomen sich vorwölbt. Leber- und Milzvergrößerungen werden festgestellt, bald auch Ascites (Abb. 126). Die Haut ist wachsglänzend gelblich. Haut und Schleimhäute sind nicht selten pigmentiert. Im Krankheitsbild treten bald neurologische Symptome hervor. Nach einer kurzen spastischen Phase folgt allgemeine Hypotonie mit Areflexie, Taubheit und Blindheit, dazu die beschriebenen Augenhintergrundsveränderungen. Später kommt es zu Veränderungen der Lunge, meist mit Sekundärinfekten, die sich durch Fieber äußern. Austrocknungserschei-



Abb. 126. *Niemann-Picksche Krankheit.*
(Aus BAUMANN, KLENK und SCHEIDEGGER: Erg. Path. 30 (1936) 183.)

Infolge der Doppelbindung an C 5 ist für das Cholesterin die Stellung der Ringe A und B zueinander festgelegt, durch Hydrierung dieser Doppelbindung entsteht, je nach den Hydrierungsbedingungen, entweder die AB trans Verbindung *Dihydrocholesterin* (Cholestanol) oder die AB cis Verbindung *Coprosterin* (Coprostanol) Diese Möglichkeit, aus Cholesterin zu sterisch unterschiedlichen Hydrierungsprodukten zu gelangen ist von großer biologischer Bedeutung (S 664) Bei den chemischen Umwandlungen spielt das Allocholesterin eine Rolle (Abb 133) (Das Präfix Allo gilt hier nicht als sterische Bezeichnung und kann des halb irreführend wirken) Auch entstehen bei der katalytischen Hydrierung von Cholestanon und Coprostanon nicht nur die β konfigurierten Dihydrocholesterin und Coprosterin sondern, je nach Bedingungen daneben auch die α konfigurierten epi Verbindungen Bei biologischen Umwandlungen des Cholesterins spielt diese Möglichkeit der Epimerisierung aber keine Rolle Erst bei gewissen Steroidhormonen tritt eine 3(α) *Hydroxylgruppe auf*

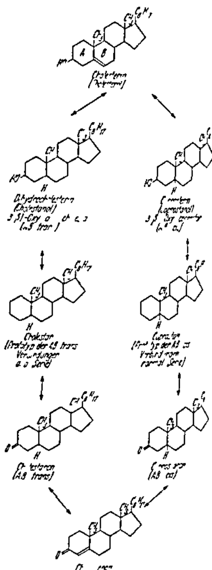


Abb 128 *Strukturelle Beziehungen zwischen Cholesterin und einigen seiner Abkömmlinge*

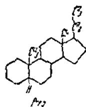
Bezüglich ihrer Löslichkeit verhalten sich Dihydrocholesterin und Coprosterin wie das Cholesterin Sie geben auf Grund ihrer 3(β) ol Struktur schwerlösliche Digitonide außerdem die Liebermann Burchard Reaktion wenn auch im Falle des Coprosterins wesentlich schwächer Eine Differenzierung ist dadurch möglich, daß Cholesterin auf Grund seiner Doppelbindung ein schwer lösliches Dibromid bildet

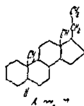
Biologisch wichtig ist das *7 Dehydrocholesterin* (WINDAUS 1935) Die Substanz kommt besonders reichlich in der Haut vor, durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht geht sie in Vitamin D_3 über 7 Dehydrocholesterin ist das antirachitische Provitamin der Wirbeltiere und wird deshalb oft als Provitamin D_3 bezeichnet

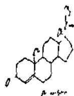
Von den *Phytosterinen* ist das *Stigmasterin* hinreichend eindeutig charakterisiert vom Cholesterin unterscheidet es sich durch die Art der Seitenkette an C 17 während das Ringsystem das gleiche wie bei den tierischen Sterinen ist Als *Sitosterin* bezeichnet man ein Gemisch von nahe verwandten Sterinen aus Maisöl, Weizenkeimöl und den Ölen verschiedener Hülsenfrüchte Nur eines davon ist in seiner Struktur restlos auf

J Biol Chem 166 (1946) 669 — 5 THANNHAUSER S J und BONCODDO N F J Biol Chem 172 (1948) 135 — 6 SCHMIDT G HERSHMAN B und THANNHAUSER S J J Biol Chem 161 (1945) 523 — 7 BAER E und FISCHER H O L J Biol Chem 128 (1939) 941 J Biol Chem 135 (1940) 321 — 8 BAER E und KATES M J Amer Chem Soc 70 (1948) 1394 — 9 BAER E und KATES M J Chem Amer Soc 72 (1950) 942 — 10 SCHMIDT G BENOTTI J HERSHMAN B und THANNHAUSER S J J Biol Chem 166 (1946) 505 — 11 ARTOM C Formation of Phospholipids in Animal Tissue In Phosphorus Metabolism 2 Band Baltimore 1952 — 12 FEULGEN R und BERSIN T Zschr physiol Chem 260 (1939) 217 — 13 THANNHAUSER S J BONCODDO N F und SCHMIDT G J Biol Chem 188 (1951) 417 423 427 — 14 KLENK E und DEBUCH H Zschr physiol Chem 296 (1954) 179 Zschr physiol Chem 299 (1955) 66 DEBUCH H Zschr physiol Chem 304 (1956) 109 — 15 KLENK E Zschr physiol Chem 185 (1929) 169 KLENK E und DIEBOLD W Zschr physiol Chem 198 (1931) 25 — 16 CARTER H E GLICK F J NORRIS W P und PHILLIPS G E J Biol Chem 170 (1947) 285 CARTER H E und HUMISTON C G J Biol Chem 191 (1951) 727 — 17 CARTER H E NORRIS W P GLICK F J PHILLIPS G E und HARRIS R J Biol Chem 170 (1947) 269 — 18 THANNHAUSER S J und BONCODDO N F J Biol Chem 172 (1948) 141 — 19 KING E J und SMALL C W Biochem J 33 (1939) 1135 — 20 KLENK E Zschr physiol Chem 268 (1941) 50 — 21 YAMAKAWA T und SUZUKI S J Biochem Tokyo 38 (1951) 199 — 22 KLENK E und LAUENSTEIN K Zschr physiol Chem 291 (1952) 147 KLENK E und FAILLARD H Zschr physiol Chem 298 (1954) 230 — 23 THANNHAUSER S J und BONCODDO N F J Biol Chem 172 (1948) 141 — 24 BRANTE G [illegible]
médicine Paris [illegible]
W E J Biol [illegible]
128 — 28 KL [illegible]
29 KLENK [illegible]
(1933) 82 [illegible] — 32 KLENK E
und SAKAI [illegible] WOOLLEY D W
J Biol Ch [illegible] 949) 497 505 —
35 BÖHM I [illegible] — 36 BENOTTI J
Clinical Chemistry Methods Boston 1948 — 37 SCHETTLER G Lipidosen In Handbuch der Inneren Medizin Band 2 Teil 4 Auflage S 609—778 Berlin Gottingen Heidelberg 1955 — 38 FEULGEN R BOGUTH W und ANDRESEN G Zschr physiol Chem 287 [illegible] 39 STODDARD J L und DRURY P E
[illegible] und SPERRY W M J Biol Chem
[illegible] L J Biol Chem 160 (1945) 377 —
[illegible] BLIX G TISELIUS A und SVENS
[illegible] B Scand J Clin Laborat Invest 4 (1952) 98 — 45 NIKKILÄ E Scand J Clin Laborat Invest 5 Suppl 8 (1953) — 46 SCHETTLER G Persönliche Mitteilung — 47 GOFMAN J W GLAZIER F TAMPLIN A STRISOWER B und DELALLA O Physiol Rev 34 (1954) 589 — 48 EDSALL J T Advances Protein Chem 3 (1947) 457 — 49 COHN E J HUGHES W L jr und WEARE J H J Amer Chem Soc 69 (1947) 1753 — 50 CHARGAFF E und ZIFF M J Biol Chem 131 (1939) 25 CHARGAFF E ZIFF M und COHEN S S J Biol Chem 136 (1940) 25 — 51 MAURER W und MULLER E [illegible]
G O und BURR M M J Biol Chem [illegible]
53 MCAMIS A J ANDERSON W E un [illegible]
— 54 BERNHARD K und SCHOENHEIM [illegible]
55 SINCLAIR R G Physiol Rev 14 (1934) 31 — 56 DUBNOFF J W Arch Biochem 24 (1949) 251 — 57 MUNTZ J A J Biol Chem 182 (1950) 489 — 58 LEVINE C und CHARGAFF E J Biol Chem 192 (1951) 465 481 — 59 FRIEDKIN M und LEHNINGER A L J Biol Chem 177 (1949) 775 — 60 KORNBERG A und PRICER W E J Amer Chem Soc 74 (1952) 1617 — 61 [illegible]
M J Biol Chem 180 (1949) 495 — 62 [illegible]
(1949) 103 — 63 ZONDEK B und MARX I [illegible]
J F Sympos Soc Exper Biol 6 (1952) [illegible]
40 (1953) 449 — 66 PARPART A K und BALLENTINE R In Modern Trends in Physiology and Biochemistry S 135 New York 1952 — 67 OTTENSTEIN B SCHMIDT G und THANNHAUSER S J Blood 3 (1948) 1250 — 68 HERKEN H und MAIBAUER

P-   '
dιn

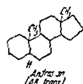


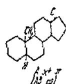


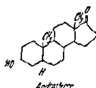


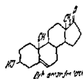
mende Corpus luteum Hormon Im Harn findet man dagegen eine Reihe weiterer Pregnanderivate sowohl der normal als auch der allo Serie

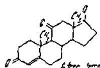
Ausgangssubstanz der Androsterongruppe ist das Androstan in einigen Fällen sein AB cis Isomeres Ätiocholan Die wichtigsten Vertreter sind Androsteron (Androstan 3(α) ol 17 on) *Dehydroandrosteron* ($\Delta^{5(6)}$ Androsten 3(β) ol 17 on) *Testosteron* (Δ^4 Androsten 3 on 17 ol) *Adrenosteron* (Δ^4 Androsten 3 11 17 trion) und *Androstendion* (Δ^4 Androsten 3 17 dion) Substanzen mit einer Ketogruppe an C 17 werden auch als *17 Ketosteroide* zusammengefaßt Der chemische Nachweis dieser 17 Ketosteroide erfolgt gewohnlich nach ZIMMERMANN (3)

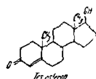


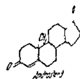






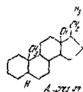


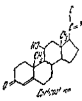




Chemie der Corticoide

Das wirksame Prinzip der Nebennierenrinde wurde *Cortin* genannt In Anlehnung daran nennt man die Steroide der Nebennierenrinde und ihre chemischen Verwandten Corticoide Sie konnen alle als Abkommlinge des Allopregnans aufgefaßt werden die Unterschiede in der Struktur ergeben sich durch die Einfuhrung von Sauerstoffatomen in das Grundmolekul nach der Zahl der Sauerstoffmolekule ist eine oberflachliche Einteilung moglich Die meisten biologisch aktiven Corticoide leiten sich in ihrer Nomenklatur vom *Corticosteron* (Δ^4 Pregnen 11(β) 21 diol 3 20 dion) ab Durch Anderung der 11 Oxygruppe in eine Ketogruppe oder durch ihren Wegfall entstehen zwei Abkommlinge Dehydrocorticosteron und Desoxycorticosteron Zu jeder dieser Substanzen gibt es ein 17(α) Hydroxylderivat Daneben kommt als besonders aktives Corticoid das Aldosteron vor das an C 13 eine Aldehydgruppe an Stelle der üblichen Methylgruppe tragt Zwischen dieser Aldehydgruppe und der Hydroxylgruppe an C 11 ist die Bildung eines Halbacetals moglich



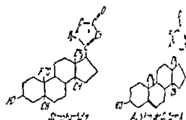


Stoffwechsel der Steroide und Carotinoide

Von

Nepomuk Zollner

den bereits erwähnten Steroiden aus Pflanzenalkaloiden nahe verwandt Die Verbindung der Ringe A und B sowie C und D geschieht jedoch durch eine cis isomere Struktur Allen wichtigen herzwirksamen Glykosiden ist die Seitenkette an C-17 gemeinsam, die Seitenkette des Scillarens ist ähnlich Auf Grund der Seitenkette geben die Herzglykoside ihre typische Reaktion, Rotfärbung mit Nitroprussidnatrium in Alkalischen (Legalsche Probe) Der Zuckerrest der Glykoside enthält neben sehr spezifischen Zuckern (Digitoxose Cymarose, Rhamnose) häufig, besonders in den rascher ausgeschiedenen Glykosiden noch Glucose



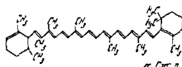
Chemie der Carotinoide

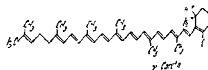
Carotinoide sind weitverbreitete, meist farbige, hellgelb bis violettrote Verbindungen mit längeren, offenen Ketten konjugierter Doppelbindungen, die sich vom Isopren ($CH_2{=}C(CH_3){-}CH{=}CH_2$) ableiten lassen Als Provitamin A Vitamin und als Sehpurpur sind sie auch für den Stoffwechsel der Säugetiere von Bedeutung ein Squalen ist ein Intermediärprodukt der biologischen Steroidsynthese Von Mowes und R Kuhn (7) sind gewisse Carotinoide als hochwirksame pflanzliche Sexualstoffe erkannt worden

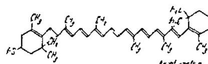
Infolge ihrer vielen Doppelbindungen weisen die meisten Carotinoide eine Tendenz zur Autoxydation auf und sind dadurch sehr unbeständig Mit Antimontrichlorid in Chloroform geben die Carotinoide eine zwar nicht streng spezifische, aber doch sehr charakteristische blaue Färbung (Carr-Price Reaktion), die Identifizierung der chemisch sehr ähnlichen Substanzen geschieht durch die chromatographische Adsorptionsanalyse mit nachfolgender Bestimmung des Absorptionsspektrums Durch die Doppelbindungen wird für alle Carotinoide eine Vielzahl von cis trans isomeren Formen möglich, die erst teilweise erforscht sind

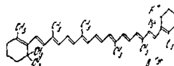
Je nachdem, ob das Molekül Sauerstoff enthält, werden die Carotinoide in die sauerstofffreien Kohlenwasserstoffe und die sauerstoffhaltigen Phytoxanthine eingeteilt

Den *Carotinen* kommt die Bruttoformel $C_{40}H_{56}$ zu, wie Willstätter bereits 1907 feststellte Sie bestehen also aus acht „Isoprenresten“ Erst Kuhn und Lederer erkannten, daß das natürlich vorkommende Carotin in drei Isomere zerlegt werden kann, *von denen β Carotin gewöhnlich den Hauptteil stellt*, γ Carotin nur in Spuren









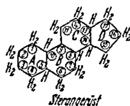
Der älteste Vertreter der Steroide ist das *Cholesterin*, das um 1769 von POULLETIER DE LA SALLE und vor 1775 von CONRADI in Jena, anscheinend unabhängig voneinander, in Gallensteinen gefunden wurde CHEVREUL (1815) erkannte die Unverseifbarkeit der Substanz und prägte den Namen Cholesterin, BERTHELOT stellte ihre alkoholische Natur fest Die korrekte Summenformel $C_{27}H_{46}O$ stammt von REINITZER An der Aufklärung der Strukturformel sind WINDAUS, DIELS, ROSENHEIM und KING sowie WIELAND und DANE beteiligt Von den letzten vier Autoren stammt auch die Aufstellung der heute gültigen Strukturformel

Carotin wurde 1831 von WACKENRODER aus Karotten isoliert Die Substanz wurde *zuerst, gemeinsam mit anderen fettlöslichen natürlichen Farbstoffen, in einer Gruppe* unter der Bezeichnung *Luteine Lipochrome*, *Lipoxanthine* oder *Chromolipoide* zusammengefaßt Erst TSWETT stellte 1911 die Gruppenbezeichnung *Carotinoide* auf STEENBOCK erkannte um 1920 die Beziehungen zwischen Carotinoiden und dem Vitamin A, das in der Zwischenzeit durch die Arbeiten von STEPP, von HOPKINS, von OSBORNE und MENDEL und von McCOLLUM und DAVIS entdeckt worden war Nachdem es durch die Arbeiten von McCOLLUM möglich geworden war, die Vitamine A und D zu trennen, gelang kurz darauf der endgültige Nachweis einer Provitamin A-Wirksamkeit von Carotin (T MOORE) Die Erkenntnis daß Carotin keine einheitliche Substanz ist und die Aufklärung der Struktur der wichtigsten Carotinoide brachten hauptsächlich die Arbeiten von ZECHMEISTER KUHN und KARRER Durch H INHOFFEN (1950) erfolgte die erste Totalsynthese des natürlichen β Carotins

Chemie der Steroide

Stereochemie

Unter der Bezeichnung *Steroide* wird eine Gruppe von Substanzen zusammengefaßt, deren Struktur auf das Steran (Cyclopentanoperhydrophenanthren) zurückgeführt [illegible]
von [illegible]
wanc [illegible]
berei [illegible]
schwierigen Nomenklatur unumgänglich notwendig wird

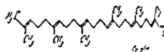


Sterangerüst

Die stereochemische Nomenklatur geht von der Bezifferung des *Sterangerüstes* aus Hier handelt es sich um ein System von vier Ringen, A, B, C, D, aus 17 C Atomen und 28 H-Atomen Einige C Atome sind asymmetrisch Fast alle Steroide tragen an C 10 und C 13 Methylgruppen, an C-3 eine Hydroxyl oder Oxogruppe und sind an C 17 substituiert

fur Vitamin A und seine *Abkommlinge nur vier Stereoisomere* (Abb 129) möglich gewesen wären (Inzwischen konnten Carotinoide mit „verbotenen“ cis Bindungen auch synthetisch *dargestellt werden (114)*, die Einschränkung der Zahl der Stereoisomeren ist also nicht mehr gultig)

Die biochemische Wirkungsweise des Vitamins A (Axerophthol) ist noch nicht aufgeklärt, nicht *nur Vitamin* A und seine Ester, sondern auch sein Methyläther und die Vitamin A Säure sind biologisch aktiv, ohne daß aus ihnen der *Alkohol* entsteht In Fischlebern findet man mehrere Isomere des *Vitamins A (Neovitamin A)* sowie *Vitamin* A_2 *das* eine Doppelbindung mehr als Vitamin A enthalt Die *Retinine* sind die den Vitaminen A entsprechenden Aldehyde



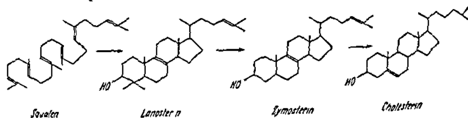
Wahrend die eigentlichen Carotinoide aus acht Isoprenresten zusammengesetzt sind (je vier pro Molekulhälfte), enthalten die *Squalene nur sechs* (Triterpene) Die Verbindung der beiden Hälften erfolgt in ihnen nicht durch eine Doppelbindung, sondern eine einfache Die Squalene sind in der Natur weit verbreitet, reichlich kommen sie im Leberöl der Haifische vor

Stoffwechsel der Steroide

Cholesterinstoffwechsel

Die Fähigkeit des Warmbluterorganismus, *Cholesterin zu synthetisieren* ist seit langem bekannt (9) Vermutlich ist jede wachsende Zelle dazu in der Lage, so daß nur in Geweben, in denen Zellteilungen endgultig eingestellt sind (Erwachsenengehirn) kein Cholesterinumsatz mehr beobachtet wird, auch wenn der Cholesterin*gehalt* hoch ist Besonders aktiv in der Cholesterinsynthese sind Leber und Darm, auch die Haut zeigt eine bemerkenswert hohe Cholesterinneubildungsrate Auf der cellulären Ebene betrachtet, sind vor allem Reticulumzellen und Histocyten gute Cholesterinbildner

Die Cholesterinsynthese im Korper kann vom *Acetat* ausgehen (10) *Squalen* welches ... wurde (11) wird ... ^{14}C Squalen ... ierten Squalens an Mäuse fuhrt zu sehr rascher Synthese von Cholesterin (1.) ... Abbau des *Squalens im Stoffwechsel zu Acetat* kann *dabei* als Mechanismus ausgeschlossen werden *da aus markiertem Squalen kaum markierte* Fettsäuren entstehen also Squalen nicht in nennenswertem Umfang abgebaut wird und da außerdem die Cholesterinsynthese aus Squalen rascher verlauft als aus Acetat



Squalen   Lanosterin   Zymosterin   Cholesterin

... ng chlus
no

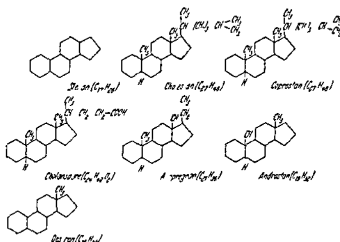
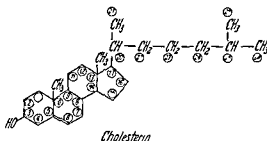


Abb 127 *Die wichtigsten Grundskelette der Steroide* (gleichzeitig Ausgangspunkte ihrer Benennung)

Chemie der Sterine

Das *Cholesterin* ist 3(β) Oxycholesten($\Delta^{5,6}$)BC CD trans demnach ist ihm folgende Strukturformel zuzuschreiben



In Wasser und Salzlosungen ist Cholesterin unloslich in Seifen losungen oder den Losungen gallensaurer Alkalisalze lost es sich etwas Gut loslich ist Cholesterin in Fettlosungsmitteln Der qualitative Nachweis der Substanz erfolgt durch Farbreaktionen von denen die mit Essigsaureanhydrid und konzentrierter Schwefelsaure (LIEBERMANN BURCHARD) die wichtigste ist Eine zuverlassige quantitative Bestimmung ist nur mit Hilfe des Digitonins moglich Digitonin gibt mit Cholesterin Niederschlage von konstanter Zusammensetzung deren Wagung bei genugend Material die beste Bestimmungsmethode darstellt Biologisch und klinisch wichtig sind die Methode von SCHOENHEIMER und SPERRY (1) bei der die Liebermann Burchard Reaktion nach Isolierung des Cholesterins durch Digitoninfallung durchgefuhrt wird und die von SCHMIDT THOMÉ (2) bei der ein durch Cholesterin nicht gefallter Überschuß von Digitonin mit Hilfe seiner hamolytischen Wirkung titriert wird Die vielfach gebrauchlichen vereinfachten Methoden denen Farbreaktionen ohne vorausgehende Digitoninfallung zugrunde liegen sind dagegen als unspezifisch und ungenau abzulehnen Allerdings ist auch die Digitoninfallung fur Cholesterin nicht absolut spezifisch da sie alle Steroide mit einer Hydroxylgruppe in β Stellung an C 3 erfaßt

Wichtige Quellen fur die Cholesterindarstellung sind Gallensteine und Fischtrane Auch die Gehirnsubstanz ist cholesterinreich In der Pflanze kommt weder Cholesterin noch eines seiner Derivate (Zoosterine) vor, dagegen findet man sogenannte Phytosterine und Mycosterine Bacterien scheinen sterinfrei zu sein

(WOODWARD und BLOCH (99)) — wie diese Faltung zustande kommt ist indessen noch völlig unbekannt Es ist denkbar, daß auf Grund der vielen verschiedenen Möglichkeiten zur cis trans Isomerie das , richtig ' gefaltete Squalen direkt gebildet wird Dieses Squalen konnte mit , unpassend ' gefalteten Squalenen im Gleichgewicht stehen, vielleicht durch die reversible Kondensation verschiedener Isomere der Farnesylsäure Diese Deutung würde die Feststellung von POPJAK (100) daß Squalen nicht direkt auf dem Syntheseweg der Steroide liegen muß, erklaren konnen.

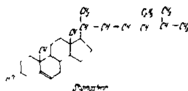
Das erste aus Squalen gebildete Steroid ist vermutlich das Lanosterin, das in Leberhomogenaten einerseits aus ^{14}C Acetat gebildet werden kann andererseits in Cholesterin (und andere Steroide) umgewandelt wird (112) Weitere Zwischenprodukte sind wahrscheinlich das Zymosterin ($\Delta^{8(9),24(25)}$ Cholestadienol) das durch Entmethylierung aus Lanosterin gebildet wird, und das Δ^7 Cholesterin. Neben diesen Verbindungen entstehen in cholesterinbildenden Ansätzen noch andere Steroide deren Futterung zu Cholesterinbildung fuhrt (SCHWENK (115)) so daß das bisherige Schema der Synthese als provisorisch zu gelten hat (Abb 130)

Substanzen, welche die Cholesterinbildung hemmen (116) sowie Strukturanaloge die bei Tieren ohne eigene Cholesterinsynthese (Insekten) die Cholesterinverwertung erschweren (117) sind bereits festgestellt worden

Die Große der Cholesterinsynthese wird von Alter und Gewicht der Versuchstiere stark beeinflußt Auch die Menge des bereits vorhandenen Cholesterins spielt eine Rolle insofern als hohe Cholesterinkonzentrationen die weitere Synthese hemmen (14) Unter bestimmten Bedingungen kann auch Coenzym A Mangel die Cholesterinsynthese behindern (15) Freies Plasmacholesterin wird vornehmlich in der Leber aus radioaktivem Acetat sehr rasch gebildet während die Cholesterinester des Plasmas langsamer entstehen (16) Die Berechnungen der Geschwindigkeit der Cholesterinsynthese sind noch nicht so eindeutig daß man Zahlen nennen kann.

Die *Resorption* des Cholesterins erfolgt uber die Lymphgefaße auch Cholestanol wird aus dem Darm aufgenommen (17) Pflanzliche Sterine einschließlich Ergosterin sowie Dihydrocholesterin und Coprosterin werden dagegen vom Menschen nicht resorbiert Die Cholesterinresorption hängt von einer Reihe von Faktoren ab Die wesentliche Resorption geschieht als Ester, doch wird freies Cholesterin ebenfalls resorbiert Neutralfett und Galle vergrößern die Cholesterinresorption Die Cholesterinresorption erfolgt so rasch daß nach der Futterung markierten Cholesterins der Hohepunkt der Aktivität im Plasma innerhalb einer Stunde erreicht wird (19) die von manchen Beobachtern festgestellte protrahierte Cholesterinresorption durfte durch den enterobiliären Cholesterinkreislauf vorgetäuscht sein Das Cholesterinangebot in der Nahrung beträgt normalerweise 0 3—0 9 g pro Tag (18) bei cholesterinreicher Kost bis zu 1 5 g Zu diesem Nahrungscholesterin kommen 2 g (1 0 g—2,2 g) Cholesterin die nach STANLEY (42) täglich mit der Galle in den Darm gelangen Die [illegible]

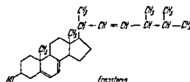
Die zu diesem Zweck notige Dosis liegt sehr hoch (5—10 g täglich) und die [illegible] deten Präparate bestehen meist aus einer Mischung von Sitosterin mit anderen pflanzlichen Sterinen daneben enthalten sie reichlich nicht näher identifizierte Verunreinigungen, auch sind die dementsprechenden Tierversuche nur sehr unvollständig bezuglich der Cholesterinbilanzen durchgefuhrt Es ist denkbar daß die Phytosterine auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit eine Art kompetitiver Hemmung


Stigmasterin

geklärt nämlich β-Sitosterin hierbei handelt es sich um das in der Seitenkette hydrierte Stigmasterin Weitgehend ähnlich sind außerdem das *Brassicasterin* aus Kohl das *Campesterin* aus Raps und das *Fucosterin* aus Algen Die *Spinasterine* aus Spinat dagegen tragen die Doppelbindung im Ring B zwischen C 7 und C 8

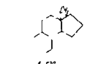
Von großer medizinischer Bedeutung sind pflanzliche Sterine deren stickstoffhaltige Seitenkette sie gleichzeitig zu Alkaloiden macht meist liegen sie als Glykoside vor Hierher gehören die *Solanine* und die Alkaloide von *Veratrum*

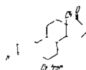
Das wichtigste *Mycosterin* ist das *Ergosterin* Die Ringstruktur entspricht der des 7-Dehydrocholesterins die Seitenkette enthält dagegen eine Doppelbindung an C 22 und eine Methylgruppe an C 24 Auch Ergosterin erhält durch UV-Bestrahlung antirachitische Wirksamkeit es ist Provitamin D_2 Wichtig ist sein Vorkommen in einigen Pilzen sowie in Hefe aus der es technisch gewonnen werden kann Ergosterin kommt auch in einigen Pflanzen und Tieren vor Weitere Mycosterine noch unaufgeklärter Art sind Zymosterin Fungisterin und viele andere


Ergosterin

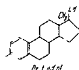
Die *Gallensäuren* sind wichtige Abkömmlinge des Coprostans Ihnen ist ein eigenes Kapitel gewidmet (S 693) Daneben kommen in der Galle viele Steroide noch ungesicherter Konstitution vor

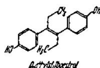
Chemie der Keimdrüsenhormone

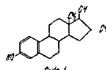

Oestran


Oestron

Die Stoffe der *Oestrongruppe* enthalten im Ring A drei Doppelbindungen und eine OH-Gruppe Aus diesem Grund werden sie als phenolische oder aromatische Steroide bezeichnet Da das für die Nomenklatur maßgebliche Oestran keine Methylgruppe an C 10 trägt gilt die Methylgruppe an C 13 als Bezugspunkt für die α β-Isomerie Die wichtigsten Verbindungen sind *Oestron* ($\Delta^{1,3,5(10)}$-Oestratrien-3-ol-17-on), *Oestriol* ($\Delta^{1,3,5(10)}$-Oestratrien-3,16(α),17(β)-triol) und *Oestradiol* ($\Delta^{1,3,5(10)}$-Oestratrien-3,17-β-diol) noch

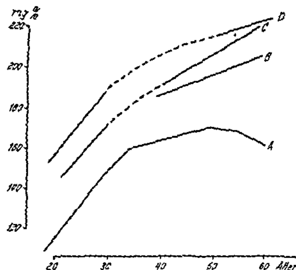

Oestradiol


Diäthylstilboestrol

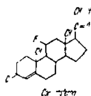

Oestriol

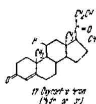
die 17(α)-Form Andere Oestronderivate sind *Equilin Equilenin Hippulin* und *Dihydroequilenin* mit weiteren Doppelbindungen am Ring B Neben der Vielzahl natürlicher Oestrogene gibt es auch künstliche mit nur entfernter chemischer Ähnlichkeit von denen die *Stilboestrole* die wichtigsten Vertreter sind

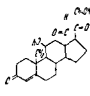
beobachtet, so findet sich ein Anstieg (Abb 132) Die gleiche Feststellung wurde in Spanien getroffen, wo die ärmere Bevolkerung des Madrider Stadtteiles Vallecas ebenfalls den altersbedingten Anstieg bis zum funfunddreißigsten Jahr zeigte, danach aber keinen weiteren Anstieg, sondern einen leichten Abfall des Serumcholesterins (2) Im Gegensatz dazu zeigten die Angehörigen wohlhabenderer Klassen von Madrid das gleiche *Verhalten wie die Bewohner der* USA Keys und seine Mitarbeiter (20), denen die Feststellung dieser Befunde im wesentlichen zu danken ist, weisen darauf hin, daß der Anstieg des *Serumcholesterins* zwischen dem 20 und 50 Jahr weitgehend dem Fettkonsum der *entsprechenden* Bevölkerungen parallel geht (Italien und *Spanien* 20—22% der Gesamtcalorien, Schweden und USA 38—41%) *Dafur spricht beispielsweise* auch die Tatsache, daß die Serumcholesterinverhältnisse *in* Bologna, wo der Fettkonsum den mittleren italienischen wesentlich übersteigt, *ähnlich denen in* den USA sind (Abb 132) Bantuneger und Guatemala Indianer weisen *bei fettarmer* Kost *ebenfalls niedrige Serumcholesterin*werte auf Auch die Beobachtungen an Bevolkerungen, die vorubergehend *fettarm* ernährt wurden, schließen sich hier an *So fiel der mittlere Cholesterin*spiegel bei der deutschen Bevolkerung in den Jahren unmittelbar nach dem Krieg stieg aber inzwischen wieder an (27) *Selbst* wenn die Gesamtcalorienaufnahme konstant bleibt, *führt* eine Verminderung des Fettgehaltes der Kost zu Abfall des Blutcholesterins (25) Es ist nun weitgehend eine Frage der Definition des Begriffes „normal" ob man die bei fettreich ernährten Bevolkerungen im Mittel hoheren Serumcholesterinwerte hoherer Altersstufen als „normal" oder „*altersentsprechend*" *bezeichnen will, unter Berucksichtigung der* Verhältnisse bei primitiven Volkern ist der erhohte Cholesterinspiegel bei fettreicherer Kost als unphysiologisch anzusehen In *fruheren* Untersuchungen, *in* Deutschland durch Burger, in den USA durch Page, *wurden* Beobachtungen *gemacht, nach denen der Anstieg* des Blutcholesterins *mit dem Alter* nicht so ausgepragt ist oder sogar fehlt

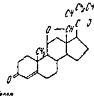


Was die *Ursachen der Cholesterinvermehrung* angeht, so darf aus der statistischen Beziehung zwischen fettreicher Kost und hohem Serumcholesterin *noch keine* causale Verknupfung hergeleitet werden, andere, mit der *Kostzusammensetzung* variierende Faktoren mogen eine wichtige Rolle spielen Fettsucht kann allerdings ausgeschlossen werden, da in hinreichend *großen* Serien bei Gleichaltrigen die Unabhängigkeit des Serumcholesterins vom Korpergewicht erwiesen ist Auch der Cholesteringehalt der Nahrung im *Rahmen ublicher Kostformen spielt beim* Menschen *keine* wesentliche Rolle (29), doch haben Menschen mit rein vegetarischer Kost (pflanzliches Fett ist cholesterinfrei) niedrigere Plasmacholesterinwerte als Lacto Ovo-Vegetarier oder

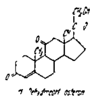


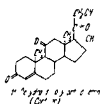


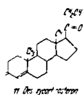


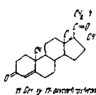


Aldosteron







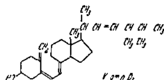


Die quantitativen *chemischen* Nachweismethoden der Corticoide beruhen entweder auf den reduzierenden Eigenschaften der C 17-Seitenkette (—CO—CH_2OH Ketolgruppe) Cu-Salzen oder Phosphormolybdänsäure gegenüber (reduzierende Chemocorticoide (4)) oder auf der Freisetzung von Formaldehyd unter der Einwirkung von Perjodat (formaldehydogene Chemocorticoide (5)). Weitgehend spezifisch für 17-Hydroxycorticoide ist die Methode von Porter und Silber (6).

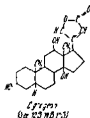
Die Ausgangssubstanz der biologischen Corticoidsynthese ist vermutlich das *Pregnenolon*, eine Substanz, die auch auf dem Syntheseweg des Progesterons liegt.

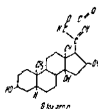
Chemie der therapeutisch wichtigen Steroide

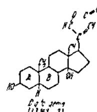
Die *Vitamine D* entstehen durch Ultraviolettbestrahlung von Sterinen mit einer Doppelbindung an C 7. Durch photochemische Sprengung der Verbindung zwischen C 9 und C 10 entsteht aus Ergosterin auf dem Weg über Lumisterin und Tachysterin Vitamin D_2 (Calciferol), aus Dihydroergosterin Vitamin D_4, aus 7-Dehydrocholesterin Vitamin D_3. Die Art der C 17-Seitenkette ist für die antirachiti[illegible]



[illegible]min D_2 beim Huhne keine besondere antirachitische Wirksamkeit, während es bei der Ratte voll wirksam ist. Im Gegensatz dazu ist Vitamin D_3 bei Huhn und Ratte gleich aktiv. Bei den Wirbeltieren ist die Haut der Ort des reichlichsten Provitamin-D-Vorkommens, bei den Wirbellosen können die 7-Dehydrosterine mehr als zwanzig Prozent des Gesamtsteroidgehaltes ausmachen.







Auch die Aglykone der *Digitaliskörper* und ihrer Verwandten sind Steroide und

Ist schon das Plasmacholesterin eine sehr stabile Größe, so gilt das noch mehr vom *Cholesterin der Zelle* (Tab 86) Das Zellcholesterin, *welches vorwiegend in der freien* Form vorliegt, kann durch Kostveränderungen kaum beeinflußt werden und wird auch bei schwerer Unterernährung lange Zeit zäh festgehalten (33) Dies weist darauf hin, daß Cholesterin als Zellbestandteil eine wesentliche Rolle spielt, vermutlich in den Membranen (S 633) Durch diese mehr morphologischen als metabolischen Funktionen dürfte der größte Teil des Körpercholesterins *beansprucht sein*, weiterhin ist seine Stellung als Ausgangssubstanz für die Synthese einer Reihe von Wirkstoffen, Steroidhormonen einerseits und 7 Dehydrocholesterin (Provitamin D_3) andererseits wichtig

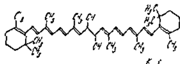
Die Schuller Christiansche Krankheit (S 677) (ROWLAND 1928 (41)) und einige andere, chronisch entzündliche oder neoplastische Prozesse sind durch hohe intracelluläre Cholesterinesterkonzentrationen, und zwar in Zellen reticulohistiocytärer Herkunft, gekennzeichnet (Tab 89) Es entstehen sogenannte *Xanthomzellen* Die in ihnen beobachtete Cholesterinüberproduktion dürfte einen „Rückfall der Mesenchymzellen in embryonale Potenzen" (THANNHAUSER) darstellen

Bei manchen Tieren kann durch orale Zufuhr sehr großer Cholesterinmengen (bei Kaninchen 1 g pro Tag etwa) eine vermehrte Cholesterinresorption erzwungen werden, die sich nicht nur durch Hypercholesterinämie, sondern auch durch Cholesterinablagerung in verschiedenen Organen vor allem in Leber, Niere, Lunge und Milz äußert Die Erhöhung des Organcholesterins besteht fast ausschließlich aus *Estern so daß auch die normale Relation zwischen freiem und gesamtem Cholesterin* verändert wird (37) Durch gewisse Substanzen kann erreicht werden daß das Verhältnis zwischen Zell und Plasmacholesterin verschoben wird LETTERER (38) hat gezeigt, daß bei cholesterin und fettreicher Fütterung die Zulage von Phosphorsäure bei der Maus die Cholesterinester in den Organen vermehrt, im Blut mindestens relativ vermindert, die Zulage von Natriumacetat dagegen vor allem die Plasmacholesterinester ansteigen ließ Beim Kaninchen wurde beobachtet, daß die Gabe von Äthylendiamintetraacetat bei cholesterinreicher Kost zu einer Erhöhung des Plasmacholesterins und Verminderung des Lebercholesterins führte (39) Durch die Injektion von Heparin kann die Ablagerung von Cholesterin in der Gefäßwand hintangehalten werden Es muß jedoch betont werden, daß diese Ergebnisse bei Tieren unter unphysiologisch hoher Cholesterinbelastung erzielt wurden

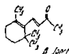
Ein *Abbau des Sterangrundskelettes* des Cholesterins im Intermediärstoffwechsel des Menschen findet nicht statt (34), lediglich die Seitenkette wird über die *Isocapronsäure* abgebaut (35) Nur Cholesterine mit radioaktiven Kohlenstoffatomen in der Seitenkette liefern deshalb radioaktives Kohlendioxyd in der Exspirationsluft, Markierungen von C 4 dagegen nicht (36) Die Entfernung sowohl des resorbierten als auch des neu synthetisierten Cholesterins aus dem Körper geschieht deshalb ausschließlich über die Ausscheidung, teilweise in Form von Abkömmlingen

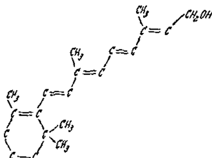
Der Harn enthält normalerweise kein Cholesterin oder nur Spuren und kommt als quantitativ wichtiger Ausscheidungsweg nicht in Betracht Der Cholesterinverlust durch die Haut ist wechselnd und wird auf 100—200 mg pro Tag geschätzt Vorherrschend ist die *Cholesterinausscheidung durch die Galle*, die 2 g pro Tag beträgt (STANLEY (42)) *Auch die Darmepithelien scheiden* beim Menschen etwa 150 mg Cholesterin pro Tag aus (43) Ein großer Teil dieses Cholesterins im Darmlumen wird wieder resorbiert (enterobiliärer Kreislauf des Cholesterins), ein Teil wird unverändert ausgeschieden, ein weiterer Teil erleidet durch die Darmflora *Um und Abbau*

vorkommt Das Carotin der grünen Blätter ist nahezu reines β Carotin Auch bezüglich der Provitamin A Aktivität unterscheiden sich die Carotine insofern als das β Carotin eine doppelt so hohe Aktivität zeigt wie die α und γ Isomeren Dies erklärt sich aus der Strukturformel bei der im β Carotin das β Ionon zweimal vorkommt während α und γ *Carotin β Ionon nur je einmal enthalten* Auch das *Kryptoxanthin* Oxy β-carotin besitzt nur *halb soviel Provitamin A Aktivität wie β Carotin* da *in dieser Substanz an einem* der β Iononringe eine Hydroxylgruppe sitzt



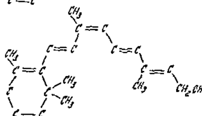
Der Weg der biologischen Spaltung der Provitamine zu Vitamin A ist noch unerforscht Vermutlich geht er über das *Axtol* eine *Substanz im Walol* die ebenfalls Provitamin A *Aktivität aufweist*



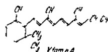


all trans

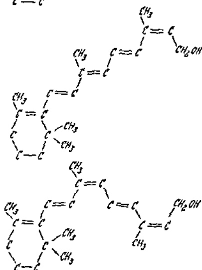
Vitamin A existiert wie andere Carotinoide in einer Reihe sterisch verschiedener Konfigurationen cis trans Isomerien auf Grund der Doppelbindung Bei der großen Zahl der Doppelbindungen ist eine Viel-



Δ_3 - cis



zahl von Isomeren zu erwarten und tatsächlich konnten vom Retinin fünf cis trans Isomere kristallisiert werden (113) Diese Feststellung war wichtig weil man zuerst angenommen hatte daß die CH_3 Seitengruppen cis Formen an den ihnen benachbarten Doppelbindungen nicht zulassen würden (8) und dann



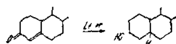
Δ_5 - cis

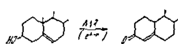
$\Delta_{3,5}$ di-cis

Abb 129 *Cis trans Isomerien des Vitamins A_1*

noch nicht geklärt ob die Umwandlung des Grundskelettes des Cholesterins in die AB cis Form der Gallensäuren *ohne die Mitwirkung von Darmbacterien* geschehen kann So ist THANNHAUSER (49) der Ansicht, daß die saureartigen Derivate, die nach Injektion markierten Cholesterins in der Galle gefunden werden, der AB trans (Cholestan)Reihe angehören, und tatsächlich kann nach Cholesterinzufuhr eine Cholesterindicarboxylsäure aus dem Stuhl isoliert werden (50) In den Versuchen von BLOCH BERG und RITTENBERG (51), die eine Fistel zwischen Gallenblase und Niere anlegten und die Gallensäuren des Harns untersuchten, ist nicht berücksichtigt, daß durch die nicht unbeträchtliche intestinale Cholesterinsecretion, bacterielle Umwandlung und Rückresorption von Umwandlungsprodukten markierte Gallensäuren entstehen können Solange nicht durch völlige intestinale Bacteriostase eine Bacterienwirkung ausgeschlossen ist, kann durch Gallefistelversuche nichts Endgültiges über die Reaktionen des Umbaus von Cholesterin in Gallensäuren festgestellt werden

Es besteht kein Zweifel, daß die *Leber* aus Cholesterin gallensäureähnliche Abwandlungsprodukte bilden kann (48) Es ist aber kein Beweis erbracht, daß diese „Gallensäuren" mit den physiologischen identisch sind Bisher geschah die Identifizierung markierter Gallensäuren chromatographisch Für eine so wichtige Frage müssen zusätzlich Kristallisation und ausgedehnte chemische Identifizierung gefordert werden, *aus denen die Isomerie eindeutig hervorgeht Solange kein Enzym gefunden ist* das die Umwandlung von Cholesterin zur AB cis Serie vollzieht kann man nicht von einer Lösung der Frage ob Cholesterin eine Ausgangssubstanz der Gallensäurensynthese ist sprechen Nachdem es ziemlich sicher ist, daß Allocholesterin in Gallensäuren verwandelt werden kann, könnte die biologische Gallensäurensynthese über das Cholestenon gehen, das bezüglich der 4 5 Doppelbindung dem Allocholesterin entspricht resorbierbar ist und gleichzeitig die Epimerisierung an C 3 gestatten würde Diese Reaktion wäre analog der Wirkung der Leber auf Δ^4 3 on Steroidhormone, die in diesem Organ in ein den Gallensäuren strukturell entsprechendes 3(α) ol AB cis Derivat umgewandelt werden können





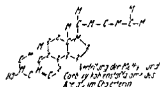
Ob die Leber imstande ist die Δ^5-3(β) Oxygruppierung in die Δ^4 3 on Form (Cholesterin in Cholestenon) umzuwandeln, ist ungeklärt bei den Steroidhormonen ist diese Fähigkeit weitgehend auf die Nebenniere beschränkt während die Leber nur in geringem Maße dazu in der Lage ist (52) Selbst wenn man die Steroide als Modell betrachtet bleibt also die Frage nach dem Weg der Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren offen

Familiäre idiopathische hypercholesterinämische Xanthomatose

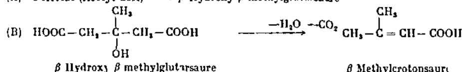
Bei dieser nicht allzu seltenen Krankheit die auch essentielle Hypercholesterinämie genannt wird liegt eine Vermehrung des Plasmacholesterins auf Werte von über 250 mg% bis zu 800 mg% vor Gleichzeitig sind die Phosphorlipoide vermehrt und in vereinzelten Fällen auch die Neutralfette In der Regel ist das Serum dieser Pa[illegible] Lipoidvermehrung klar, wodurch eine Differenzierung von den [illegible] Fällen

m

Die beiden C-Atome des Acetates gehen nicht gleichmäßig in das Cholesterin ein. Bei Zufuhr von $^{14}CH_3{}^{13}COONa$ ergab sich, daß mehr C-Atome aus der Methylgruppe als aus der Carboxylgruppe stammen. *Dies erklärt sich, wenn man annimmt, daß das* Squalen oder andere triterpenartige Vorläufer des Cholesterins tatsächlich aus isoprenartigen Vorstufen gebildet werden, von deren fünf Kohlenstoffatomen drei aus Methyl und zwei aus Carboxylgruppen stammen (12). Es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich bei der isoprenartigen Vorstufe der Cholesterinsynthese um β-Methylcrotonsäure ($\beta\beta$-Dimethylacrylsäure) handelt, denn Fermentsysteme, die Cholesterin synthetisieren können, bilden aus Acetat auch β-Methylcrotonsäure (109), wird solchen Systemen neben Acetat β-Methylcrotonat angeboten, so verwerten sie weniger Acetat (110) und nach der Fütterung radioaktiver β-Methylcrotonsäure wird der größte Teil der Radioaktivität im Lebercholesterin wiedergefunden (111). (In Pflanzen scheint die β-Methylcrotonsäure auch die Ausgangssubstanz der Synthese höherer Terpene (Carotinoide, Gummi) zu sein, Steroid- und Carotinoidstoffwechsel gehen also von der gleichen Substanz aus.)



Die β-Methylcrotonsäure entsteht vermutlich aus β-Hydroxy-β-methylglutarsäure, denn diese Substanz erwies sich in einigen der erwähnten Versuche (110, 111) ebenfalls als Vorläufer des Cholesterins. Die CoA-Verbindung der β-Hydroxy-β-methylglutarsäure kann in Gewebsextrakten in freies Acetoacetat und Acetyl-CoA gespalten werden und ihre Synthese ist möglicherweise die Umkehrung dieser Reaktion. Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, daß Acetoacetyl-CoA ein Zwischenprodukt der Synthese ist. Schematisch läßt sich die Bildung des isoprenartigen Steroidbausteins folgendermaßen formulieren:

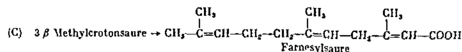


(A) 3 Acetat (Acetyl-CoA) $\longrightarrow$ β-Hydroxy-β-methylglutarsäure

(B) $HOOC-CH_2-C(CH_3)(OH)-CH_2-COOH \xrightarrow{-H_2O\ -CO_2} CH_3-C(CH_3)=CH-COOH$

β-Hydroxy-β-methylglutarsäure $\qquad$ β-Methylcrotonsäure

Durch Kondensation von isoprenartigen Bausteinen (C_5) entstehen wahrscheinlich sowohl Verbindungen mit 10 Kohlenstoffatomen als auch solche mit 15, deren Struktur noch nicht sicher ist, bei denen es sich aber vermutlich um Säuren handelt.



(C) 3 β-Methylcrotonsäure $\rightarrow$ $CH_3-C(CH_3)=CH-CH_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-C(CH_3)=CH-COOH$

Farnesylsäure

Zwei solche Säuren mit 15 Kohlenstoffatomen könnten durch „Kopf gegen Kopf"-Kondensation zum Triterpen Squalen zusammentreten (98). Durch Faltung und Ringschluß entsteht dann das erste Steroid, das mit hoher Wahrscheinlichkeit noch 30 Kohlenstoffatome aufweist (Abb. 130).

Durch schrittweisen Abbau des gebildeten Cholesterins konnte festgestellt werden, welche Atome des Moleküls aus Methyl- bzw. Carboxylgruppen des Acetats stammen. Daraus ließ sich auf die räumliche Anordnung des Squalens bei der Faltung schließen.





Abb. 135. *Hypercholesterinämische Xanthome des Handrückens und Ellbogens.* Fall der Abb. 134. (Aus der Universitäts-Hautklinik Hamburg, Leitung Prof. Dr. Dr. J. Kimmig.)

Beinen werden sie häufig beobachtet, nie aber in der Kniekehle, der Ellenbeuge oder an den Schleimhäuten. Die planen Xanthome findet man an der Innenseite der Hand, wo sie vorzugsweise entlang der Handlinien und Hautfalten auftreten, außerdem als manchmal sehr ausgedehnte Xanthelasmen der Augenlider (Abb. 136). Die Farbe der hypercholesterinämischen Xanthome reicht vom Gelben über die normale Hautfarbe bis zum Orange. Hyperkeratose über der Läsion ist häufig, ein entzündlicher Hof um die Xanthome wird nie beobachtet. Nicht selten sind Sehnenxanthome. Sie gehen von Sehnen, Bändern oder Fascien aus und werden am häufigsten in der Achillessehne und den Sehnen der Finger, aber auch an den Knöcheln der Hand, am Kniegelenk und gelegentlich in den Extensorsehnen des Beines beobachtet. Die Diagnose solcher Sehnenknötchen kann Schwierigkeiten bereiten, wenn nicht, wie es allerdings meist der Fall ist, gleichzeitig Hautxanthome beobachtet werden. Gelegentlich kommen neben den Xanthomen der Haut noch subcutane, fleischige Tumoren xanthomatöser Natur vor.





Abb. 136. *Hypercholesterinämische Xanthome der Augenlider (Xanthelasmen) und der Hände.* (Fall G., eigene Beobachtung.)

Wichtiger als die Hautxanthome, die in den meisten Fällen nur kosmetische Bedeutung haben, sind die sehr häufigen *Xanthome (Atherome) der Gefäßintima.* Vorwiegend davon betroffen ist die Intima der Coronargefäße, auch die Intima des Aortenbogens wird befallen. Xanthome an Endocard und Klappen kommen vor. Die peripheren Arterien bleiben dagegen von der hypercholesterinämischen Xanthombildung meist frei. Die klinisch wichtigste Folgekrankheit der familiären Hypercholesterinämie ist demnach der Coronarinfarkt, der schon bei Patienten im jugendlichem Alter auftreten kann. Bei Coronarinfarkten vor dem 40. Lebensjahr muß immer die Diagnose der hypercholesterinämischen Xanthomatose erwogen werden. Zwischen dem hypercholesterinämischen Intimaxanthom und dem Frühstadium der Arteriosklerose bestehen wichtige histologische Unterschiede

der Cholesterinresorption bewirken der eindeutige Beweis dafur ist fur den Menschen noch nicht erbracht Auch Dihydrocholesterin soll die Cholesterinresorption hemmen (31)

Das *Plasmacholesterin* (siehe auch S 622) besteht zu etwa drei Vierteln aus Estern der Rest ist freie Substanz Seine Konzentration ist von Monat zu Monat eine individuell recht konstante Große berucksichtigt man das Verhalten über Jahre so liegen die Verhältnisse komplizierter Eine rein statistische Untersuchung klinisch Gesunder ergibt daß in den USA die Serumcholesterinwerte bei Männern in Buroberufen in den ersten 55 Lebensjahren stetig ansteigen um dann wieder abzufallen (KEYS (21) Abb 131) SCHETTLER fand in Deutschland ganz ähnliche Verhältnisse (22) das gleiche gilt fur England (23) und Schweden (24) Sehr wichtig ist, daß die Serumcholesterinwerte in Italien anders liegen Hier ergab sich, daß die Mittelwerte der Arbeiter in Neapel nicht nur wesentlich niedriger sind, sondern auch der Anstieg mit zunehmendem Alter Mitte der Dreißigerjahre fast völlig aufhort oder doch wesentlich flacher verläuft Wird dagegen das Serumcholesterin von Bankangestellten

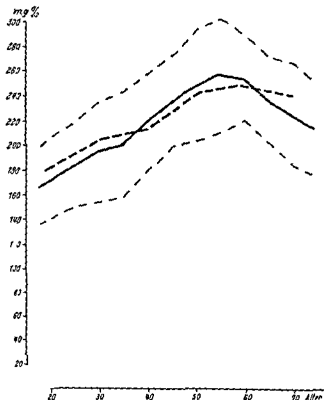


Abb 131 *Mittelwerte des Gesamtcholesterins im Plasma oder Serum in Beziehung zum Alter bei Bewohnern der Vereinigten Staaten* ———— *(1492 Personen)* (21) *und bei Deutschen* — — — — *(100 Personen)* (22)
Trotz der verhältnismäßig großen Streuung — — — — ist die Streuung des Mittels sehr gering so daß die Kurvenform eindeutig signifikant ist Die Werte anderer Untersucher in den Vereinigten Staaten liegen innerhalb der Streuung der Kurve Weitere Erläuterungen siehe Text

Sekundäre Hypercholesterinämien

Vermehrungen des Serumcholesterins werden bei einer ganzen Zahl von Krankheiten beobachtet In den meisten dieser Fälle sind allerdings neben dem Cholesterin gleichzeitig Phosphorlipoide und Neutralfette vermehrt Dabei ist das Serum dann *in der Regel trüb, oft sogar milchig, die* Hypercholesterinämie ist ein Teil der allgemeinen Lipämie Von Bedeutung für den Cholesterinstoffwechsel sind diese Verhältnisse nur insofern, als in den meisten klinischen Laboratorien von Fetten und Lipoiden ausschließlich Cholesterin bestimmt wird und die Ergebnisse nicht selten zu sehr in Hinsicht auf das Cholesterin betrachtet werden Ein besonders deutliches Beispiel dafür bieten die Lipämien bei schlecht eingestelltem Diabetes und bei Lipoidnephrose

Eine isolierte Vermehrung des Serumcholesterins kommt bei der Hypothyreose vor, aber auch hier findet man häufig gleichzeitig eine Hyperphosphatidämie und gelegentlich eine Vermehrung des Neutralfettes (57) Hyperthyreosen zeigen das umgekehrte Verhalten

Bei Krankheiten der Leber und der Gallenwege kennt man bereits seit langer Zeit den von THANNHAUSER beschriebenen Estersturz des Cholesterins, d h eine Verschiebung der Relation zwischen freiem und verestertem Cholesterin im Serum zugunsten der freien Substanz Bei langdauernden Hepatopathien werden unregelmäßige Veränderungen des Plasmacholesterins beobachtet, bei denen in kurzen Zeitspannen Vermehrungen und Verminderungen abwechseln können (59) Bei den Verschlüssen handelt es sich dagegen meist um deutliche oft fortlaufend zunehmende Vermehrungen Final wird bei den Parenchymschäden regelmäßig bei den Verschlüssen häufig, eine Verminderung beobachtet Dieses Verhalten des Cholesterins bei Leberkrankheiten ist erklärlich, wenn man berücksichtigt, daß die Leber sowohl als Ort der Bildung als auch der Ausscheidung des Plasmacholesterins in Frage kommt und weiterhin, daß die *Resorption des Cholesterins aus dem Darm von der Anwesenheit gallensaurer Salze* abhängig ist Meist sind bei Leberkrankheiten auch die Phosphatide im Plasma vermehrt, Neutralfettvermehrungen treten daneben zurück, auch ist das Plasma, wegen seines hohen Gehaltes an Phosphatiden trotz hohem Gesamtlipoidgehalt nicht getrübt

Von besonderem Interesse ist die sogenannte *xanthomatose biliäre Lebercirrhose* (pericholangiolitische biliäre Cirrhose mit tuberösen und planen Xanthomen) Dies [illegible]

gewöhnlich starke Vermehrung *des Cholesterins und der Phosphorlipoide in einem* völlig klaren Plasma Cholesterinwerte um 1500mg% und ebenso hohe *Phosphorlipoid*werte sind im Beginn der Krankheit die Regel Die klinischen Symptome der bislang nur bei Frauen oder Mädchen beobachteten Krankheit sind langdauernder, nur ausnahmsweise remittierender juckender Ikterus und Xanthome an all den für die familiäre Hypercholesterinämie beschriebenen typischen Hautstellen Die üblichen Leberfunktionsproben fallen meist nicht pathologisch aus Der Juckreiz geht dem immer nur mäßigen Ikterus voraus Die Prognose wird durch die biliäre Cirrhose bestimmt Man war früher der Ansicht daß die Krankheit in den Symptomkreis der familiären Hypercholesterinämie gehört und die biliäre Cirrhose die Folge xanthomartiger Ablagerungen in den Gallenwegen darstellt Auf Grund der Arbeiten von MACMAHON und THANNHAUSER (58) kann es aber heute als gesichert gelten daß eine

Nichtvegetarier trotz annähernd gleichgroßer Fettzufuhr (30) Bei manchen Tieren *z B dem Kaninchen ist der Einfluß von Nahrungscholesterin wesentlich größer* Nach Untersuchungen aus Südafrika (40) wird die Höhe des Serumcholesterinspiegels von der Art der bei der Ernährung verwendeten Fettsäuren beeinflußt und zwar senken mehrfach ungesättigte Fettsäuren das Blutcholesterin das bei Zufuhr von gesättigten Fettsäuren wieder ansteigt Gehärtete Pflanzenfette erhöhen nach diesen Untersuchungen das Blutcholesterin während die Öle und Trane von Fischen und Seehunden cholesterinsenkend wirken Auch die Zufuhr pflanzlicher Sterine senkt den erhöhten Plasmacholesteringehalt auf normale Werte (28) über Mechanismus Dauer und Reproduzierbarkeit dieser Wirkung ist noch zu wenig bekannt (116)

Bei einigen Krankheiten ist der Cholesterinspiegel verändert So kann er erhöht sein im Gefolge von Hyperlipämien bei Krankheiten der Leber wo nicht selten auch der Quotient zwischen freiem und verestertem Cholesterin zugunsten des ersten verschoben ist (sogenannter Estersturz) bei Myxödem und bei der sogenannten familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose Diese Erhöhung des Plasmacholesterins *hat verschiedene Ursachen Bei der familiären Xanthomatose ist wahrscheinlich* die Cholesterinsynthese vermehrt (THANNHAUSER) bei Myxödem ist eine verminderte Cholesterinsynthese nachgewiesen (32) Hier kommt die Erhöhung im Plasma wohl durch verminderte Ausscheidung oder verminderten Verbrauch zustande ACTH das die Neubildung von Corticoiden anregt hat einen wechselnden und nicht nennenswerten Einfluß auf das Plasmacholesterin Frühere Angaben eines regelmäßigen Abfalls nach ACTH haben sich nicht bestätigen lassen Eine Verringerung des Plasmacholesterins findet man bei Hyperthyreose und bei kachektischen Patienten Experimentell kann der Plasmacholesterinspiegel durch Injektion von Tween 80 oder Triton A 20 erhöht werden (119)

Tabelle 86 *Cholesteringehalt von Säugetierorganen* (nach Angaben der Literatur)

Art	Gewebe	Cholesterin	
		% des Feuchtgewichtes	% des Trockengewichtes
Mensch	Gesamtgehirn		10
	Hirnrinde	1 15	
	Hirnmark	?5	
	Medulla	4 0	
	Galle	0 06—0 16	
	Gallenstein	bis 98	
Kalb	Pancreas		4 3
	Milz		2 0
	Lunge		1 1
	Thymus		0 5
ohne Angabe	Nebenniere*		2—6
	Niere		1 6
	Milz		1 5
	Haut		1 3
	Leber		0 9
	Herzmuskel		0 65
	Glatte Muskulatur		0 55
	Skelettmuskulatur		0 ?5—0 35

* Der Cholesteringehalt der Nebenniere hängt stark von der Art der Ernährung ab

vorgänge Die Umbauprodukte des Darmcholesterins sind Dihydrocholesterin, Cholestenon, Coprosterin und epi-Coprosterin (Abb 133). Unter dem Einfluß der Darmbacterien entsteht also sowohl die AB-trans-Form des Steranskelettes als auch die AB-cis-Form. Nachdem bei der chemischen Reduktion des Cholesterins ($\Delta^{5,6}$) vorwiegend *Dihydrocholesterin entsteht*, während *Coprosterin das Reduktionsprodukt des Allo*cholesterins ($\Delta^{4,5}$) darstellt, wurde von SCHOENHEIMER sowie ROSENHEIM auch für die biologische Umwandlung von Cholesterin in Coprosterin ein 4,5-ungesättigter Ring als Zwischenprodukt angenommen. Um weiterhin die am Coprosterin aufgefundene normal-epi-Isomerie erklären zu können, darf dieses Zwischenprodukt an C 3 nicht asymmetrisch sein. Beide Forderungen werden vom Cholestenon erfüllt. Die Substanz wird deshalb als wichtiges Zwischenprodukt bacterieller Einwirkungen auf Cholesterin angesehen. Der Weg über Cholestenon ist aber nicht der einzige, da aus Cholesterin, welches Deuterium in der Hydroxylgruppe an C 3 enthält, Coprosterin entstehen kann, dessen Hydroxylgruppe auch D-haltig ist (45). Damit ist ein Umbauvorgang wahrscheinlich, der nicht über Cholestenon läuft, möglicherweise handelt es sich um die Wirkung eines stereospezifischen bacteriellen Enzyms. Die Größe der Umwandlung von Cholesterin hängt von der Art der Ernährung ab. Befunde von ROSENHEIM deuten darauf hin, daß dabei Phrenosin eine Rolle spielt (46).

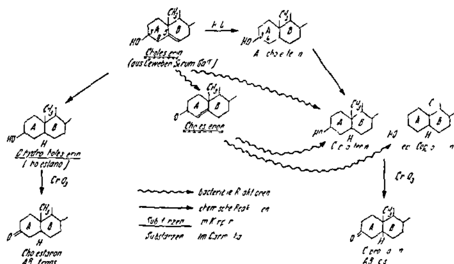


Abb 133 *Umbaureaktionen an den Ringen A und B des Cholesterins*

In engem Zusammenhang mit den intestinalen Umwandlungen des Cholesterins steht die Frage, ob Cholesterin ein direkter Vorläufer der Gallensäuren ist, d. h. ob im intermediären Stoffwechsel aus Cholesterin *Gallensäuren* entstehen können (S. 706). Schon früher haben THANNHAUSER und seine Mitarbeiter gezeigt, daß die Gallensäurenbildung der Leber unabhängig vom Cholesterinangebot ist (47) und daß eine vermehrte Gallenbildung beim Hund nur nach intravenöser Gabe von Allocholesterin, nicht aber von Cholesterin auftritt. Die Behauptung, daß Hypercholesterinämien mit Vermehrung der Gallensäuren in Galle und Serum einhergehen, konnte nicht bestätigt werden. Inzwischen liegen viele Befunde vor, die beweisen, daß im intakten Tier eine Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren stattfindet. Es ist jedoch

leicht getrübt, aber diese geringe Trübung, die die Durchsichtigkeit kaum beeinträchtigt, kann ohne weiteres von der dichten milchartigen Trübung der Hyperlipämie unterschieden werden (53).

Die *Herkunft der Cholesterinvermehrung* im Plasma ist noch nicht endgültig geklärt. Für eine Verminderung des Abbaues der Cholesterinseitenketten liegt kein Anhalt vor, eine verminderte Ausscheidung durch die Leber ist nicht wahrscheinlich, da das Organ intakt ist. In einem Fall konnte die Ausscheidung untersucht werden (42), sie war auf 3,1 g pro Tag erhöht. Demnach ist eine vermehrte Synthese am wahrscheinlichsten, wenn auch noch nicht bewiesen. Auch eine pathologisch vermehrte Cholesterinresorption muß erörtert werden, doch ist diese Deutung sehr unwahrscheinlich, weil der Versuch, die Hypercholesterinämie durch cholesterinfreie Kost zu beeinflussen, fehlschlägt (THANNHAUSER).

Auf Grund ihrer *familiären Häufung* ist die essentielle Hypercholesterinämie mit Sicherheit als eine genetisch bedingte Stoffwechselanomalie aufzufassen. In der Literatur sind viele Stammbäume mitgeteilt, die dies erkennen lassen (54). WILKINSON und seine Mitarbeiter (55) sind der Ansicht, daß die Übertragung der Stoffwechselstörung als inkomplette Dominante erfolgt. Die Krankheit befällt beide Geschlechter gleichmäßig.

Bei einer großen Zahl von Patienten bleibt die essentielle Hypercholesterinämie ohne sichtbare klinische Folgen, d. h. auf das Blut beschränkt, und wird entweder zufällig oder im Verlauf der Untersuchung einer Sippe entdeckt (forme fruste). Bei einer Reihe von Patienten führt die Krankheit aber zu klinisch faßbaren Symptomen, die alle als Folge einer Xanthombildung aufzufassen sind. Die *Xanthome* treten oft schon im jugendlichen Alter auf, daher die irreführende alte Bezeichnung juvenile Xanthome. Auch im Symptomenkreis der Schüller-Christianschen Krankheit gibt es juvenile Xanthome, die allerdings normocholesterinämisch sind (S. 679).



Abb. 134.
[illegible]

Durch den hohen Spiegel des Cholesterins im Plasma kommt es zu vermehrtem Einstrom von Cholesterin in bestimmte Zelltypen mesenchymaler Herkunft. Diese Zellen sind nur begrenzt in der Lage, das einmal aufgenommene Cholesterin wieder abzugeben, und dadurch gezwungen, die Substanz zu speichern. Als Folge dieser Speicherung entsteht eine typische vacuoläre Veränderung der Zellstruktur, die gewöhnlich als Schaumzelle oder Xanthomzelle bezeichnet wird. Anhäufungen solcher Xanthomzellen bilden sogenannte Xanthome, die vor allem in der Haut und unter der Intima der großen Gefäße beobachtet werden (Abb. 134).

Die *Xanthome der Haut* kommen in zwei Formen vor, *als tuberöse und als plane*. Die Prädilektionsstellen der tuberösen Xanthome, die einzeln oder in Gruppen vorkommen und einen Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu fünf und mehr Centimetern aufweisen, sind die Streckseiten der großen Extremitätengelenke: Ellbogen, Knie und Ferse (Abb. 135). Auch am Rücken, an Händen (Abb. 135, 136) und

Sekundäre Hypercholesterinämien

Vermehrungen des Serumcholesterins werden bei einer ganzen Zahl von Krankheiten beobachtet. In den meisten dieser Fälle sind allerdings neben dem Cholesterin gleichzeitig Phosphorlipoide und Neutralfette vermehrt. Dabei ist das Serum dann in der Regel trüb, oft sogar milchig, die Hypercholesterinämie ist ein Teil der allgemeinen Lipämie. Von Bedeutung für den Cholesterinstoffwechsel sind diese Verhältnisse nur insofern, als in den meisten klinischen Laboratorien von Fetten und Lipoiden ausschließlich Cholesterin bestimmt wird und die Ergebnisse nicht selten zu sehr in Hinsicht auf das Cholesterin betrachtet werden. Ein besonders deutliches Beispiel dafür bieten die Lipämien bei schlecht eingestelltem Diabetes und bei Lipoidnephrose.

Eine isolierte Vermehrung des Serumcholesterins kommt bei der Hypothyreose vor, aber auch hier findet man häufig gleichzeitig eine Hyperphosphatidämie und gelegentlich eine Vermehrung des Neutralfettes (57). Hyperthyreosen zeigen das umgekehrte Verhalten.

Bei Krankheiten der Leber und der Gallenwege kennt man bereits seit langer Zeit den von THANNHAUSER beschriebenen Estersturz des Cholesterins, d. h. eine Verschiebung der Relation zwischen freiem und verestertem Cholesterin im Serum zugunsten der freien Substanz. Bei langdauernden Hepatopathien werden unregelmäßige Veränderungen des Plasmacholesterins beobachtet, bei denen in kurzen Zeitspannen Vermehrungen und Verminderungen abwechseln können (59). Bei den Verschlüssen handelt es sich dagegen meist um deutliche, oft fortlaufend zunehmende Vermehrungen. Final wird bei den Parenchymschäden regelmäßig, bei den Verschlüssen häufig, eine Verminderung beobachtet. Dieses Verhalten des Cholesterins bei Leberkrankheiten ist erklärlich, wenn man berücksichtigt, daß die Leber sowohl als Ort der Bildung als auch der Ausscheidung des Plasmacholesterins in Frage kommt und weiterhin, daß die Resorption des Cholesterins aus dem Darm von der Anwesenheit gallensaurer Salze abhängig ist. Meist sind bei Leberkrankheiten auch die Phosphatide im Plasma vermehrt, Neutralfettvermehrungen treten daneben zurück, auch ist das Plasma, wegen seines hohen Gehaltes an Phosphatiden, trotz hohem Gesamtlipoidgehalt nicht getrübt.

Von besonderem Interesse ist die sogenannte *xanthomatose biliäre Lebercirrhose* (pericholangiolitische biliäre Cirrhose mit tuberösen und planen Xanthomen). Dies ist ein Syndrom, bei dem es durch entzündliche Prozesse zum Verschwinden der kleinsten interlobulären Gallenwege kommt. Eine Neubildung der Gallekapillaren findet nicht statt, und es entsteht eine biliäre Cirrhose. Ihr klinisches Merkmal ist die außergewöhnlich starke Vermehrung des Cholesterins und der Phosphorlipoide in einem völlig klaren Plasma. Cholesterinwerte um 1500 mg% und ebenso hohe Phosphorlipoidwerte sind im Beginn der Krankheit die Regel. Die klinischen Symptome der bisland nur bei Frauen oder Mädchen beobachteten Krankheit sind langdauernder, nur ausnahmsweise remittierender, juckender Ikterus und Xanthome an all den für die familiäre Hypercholesterinämie beschriebenen typischen Hautstellen. Die üblichen Leberfunktionsproben fallen meist nicht pathologisch aus. Der Juckreiz geht dem [illegible] Ikterus voraus. Die Prognose wird durch die biliäre Cirrhose be- [illegible]

[illegible]

artiger Ablagerungen in den Gallenwegen darstellt. [illegible] MACMAHON und THANNHAUSER (58) kann es aber heute als gesichert gelten, daß eine

(S. 672), wenn auch die späteren Stadien beider Krankheiten einander ähnlich sind. Die wahrscheinliche Rolle der Hypercholesterinämie in der Pathogenese der Arteriosklerose ist auf Seite 671 bis 676 ausführlicher besprochen.

Die *Diagnose* der familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose geschieht durch Abgrenzung der Hypercholesterinämie von den symptomatischen Formen (S. 670). Die Differentialdiagnose des Herzinfarkts infolge Hypercholesterinämie ist beim Jugendlichen einfach, bei älteren Personen kann sie dagegen Schwierigkeiten bereiten, da im Alter der Cholesterinspiegel an sich oft erhöht ist und auch von Normalen die Grenze von 250 mg% gelegentlich überschritten wird. In vielen Fällen ist deshalb zur eindeutigen Klärung der Frage eine Untersuchung der Verwandtschaft des Patienten auf Hypercholesterinämie indiziert. Auch bei statistischen Untersuchungen über die Pathogenese von Coronarkrankheiten müssen diese Verhältnisse berücksichtigt werden.

Bei der *Therapie* der Hypercholesterinämie sind die Nahrungsfette in Form von pflanzlichen Ölen, vor allem Erdnuß- und Sonnenblumenöl zu geben, tierische Fette mit Ausnahme des ungehärteten Fischfettes sind zu meiden. Auch Margarine sollte auf Grund der bisher vorliegenden Erfahrungen vom Speisezettel gestrichen werden. Die Senkung der Cholesterinzufuhr ist zu empfehlen (Tab. 87). Zusätzlich können pflanzliche Sterine oder Präparate, die besonders reich an ungesättigten Fettsäuren sein sollen, gegeben werden.

Tabelle 87. *Cholesteringehalt von Nahrungsmitteln* (nach Angaben von PIHL (44), teilweise ergänzt). Die Tabelle zeigt, daß der Cholesteringehalt der tierischen Fette nicht höher ist als der des Fleisches, wenn der Caloriengehalt und nicht das Gewicht als Vergleichsbasis gewählt wird. In cholesterinarmen Diäten darf also tierisches Fett nicht durch Fleisch ersetzt werden.

Nahrungsmittel	mg Cholesterin pro 100 g Frischgewicht	mg Cholesterin pro 100 Cal
Vollmilch (3,74% Fett)	13,4	20
Magermilch	2,8	7
Sahne (35% Fett)	124,0	
Butter	*244—276*	*34*
Margarine*	186,0	
Eigelb	1560,0	
Vollei	452,0	277
Emmentaler Käse (45% Fett i. T.)	133,0	33
Schweine- und Rindfleisch (mager)	60—70	47
Hammel- und Kalbfleisch und Wild	75—85	53
Huhn	85—115	83
Tierische Fette	90—100	12
Tierischer Talg	105—125	14
Leber (je nach Tierart)	265—340	185
Niere (je nach Tierart)	300—400	
Kalbshirn	1810	1760
Frische Seefische (außer Hering), Forelle und Lachs	55—80	76
Hering (je nach Fettgehalt)	*75—100*	*55*
Sprotten	170—230	
Fischrogen	350—405	291
Hummer	210	
Lebertran	570	63

* Der Cholesteringehalt der Margarine hängt davon ab, ob die Margarine aus tierischen oder pflanzlichen Fetten hergestellt wurde. Pflanzliche Fette sind cholesterinfrei.

und Lipoidfraktionen im veränderten Gewebe auch sind arteriosklerotische Gefäßschäden bei Krankheiten mit vermehrtem Fettgehalt des Plasmas häufig In erster Linie wird bei diesen Fragen das Cholesterin erörtert, hauptsächlich auf Grund seiner *einfachen* Bestimmbarkeit und histologischen Nachweisbarkeit Es gibt aber keinen sicheren Anhalt für die vorwiegende Bedeutung dieser Substanz

Für die Genese einer Anhäufung von Fett und Lipoiden in Geweben sind drei Mechanismen möglich Bezüglich des Cholesterins können sie nach THANNHAUSER folgendermaßen unterschieden werden

1 Vermehrte *intracelluläre Cholesterinsynthese* mit pathologischer Cholesterinretention Dieser Mechanismus wird in den Xanthomen der Schüller Christianschen Krankheit beobachtet für die Gefäßwand (als Ätiologie der Arteriosklerose) kommt er mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in Frage obwohl eine Cholesterinsynthese aus ^{14}C Acetat in der Gefäßwand möglich ist (101 102)

2 *Infiltration von Cholesterin in die Zelle* hinein als Folge vermehrten Cholesteringehaltes des Plasmas *Für diese Infiltration durch die die Zellen der Gefäßwand zu* Xanthomzellen werden ist wie es der Modellfall der familiären Hypercholesterinämie zeigt ein sehr hoher Plasmacholesterinspiegel Voraussetzung Streng abzutrennen davon ist

3 *Ausfällung von Cholesterin* aus seiner Lösung im Plasma infolge pathologischer Veränderungen der Gefäßwände Diese Ausfällung kann auch bei normalem Cholesteringehalt der Körperflüssigkeiten zustande kommen sie führt nicht wie die *Infiltration zur Bildung von Xanthomzellen sondern im wesentlichen zur Ablagerung* von Cholesterin im Interstitium

Die durch *Infiltration* entstandenen *Xanthome* (Atherome) *der Arterien* (bei essentieller Hypercholesterinämie oder bei Pflanzenfressern nach Cholesterinfütterung) liegen subendothelial in den obersten Schichten der Intima Zunächst tritt keine Sklerose der Gefäßwand ein Nur gelegentlich kommt es zur Degeneration wobei sklerosierende Narben zurückbleiben die dann auch tiefere Schichten der Gefäßwand erfassen können *Erst solche späten Veränderungen die aber nicht die Regel* sind können unter Umständen von Arteriosklerose nicht unterschieden werden

Im Bereich abgelaufener Entzündungen wird gelegentlich *Ausfällung von Cholesterin* beobachtet wobei eine chemisch noch nicht definierbare Gewebsveränderung die Ursache für die Fällung sein dürfte Auch die Cholesterinausfällung *in der Wand sklerotischer Gefäße* ist als Folge der Gewebsveränderung nicht als deren Ursache anzusehen (Auch zahlreiche kreislaufphysiologische Argumente sprechen für eine primär physikalische Pathogenese der Arteriosklerose) Eine *Vermehrung* des Plasmacholesterins ist keine notwendige Voraussetzung dieser Ausfällung wie viele Fälle von Arteriosklerose mit normalem Plasmacholesterin *zeigen* sie kann aber als zusätzlicher Faktor der die Ausfallungstendenz fördert angesehen werden Die *Arteriosklerose* bei der xanthombildende Cholesterinkonzentrationen im Plasma nur selten beobachtet werden ist demnach die Folge eines primären *Gefäß*schadens Die Ablagerung von Cholesterin und anderen Lipoiden ist ein sekundärer *Vorgang Diese Ansicht* wurde bereits von ASCHOFF (94) deutlich ausgesprochen und *gilt heute noch*

Auch *histologisch* ist eine Unterscheidung bezüglich des Mechanismus der Cholesterinanhäufung dadurch möglich daß im Fall der Hypercholesterinämie die Cholesterinvermehrung intracellulär ist während sie bei primären Gefäßwandschäden in Form extracellulärer häufig kristallartiger *Depots gefunden* wird Ist die Hyper

entzündliche Veränderung der kleinsten Gallenwege mit darauffolgender Atresie die Ursache für die Cirrhose darstellt. Der Anstieg des Cholesterins kann jedoch nicht ohne weiteres aus der damit verbundenen Gallenstase entsprechend den Mechanismen bei Verschlüssen der größeren Gallenwege erklärt werden. Der Gallenfluß wird nämlich bei der xanthomatösen biliären Cirrhose nie vollständig unterbrochen, ersichtlich aus der Anwesenheit von Urobilinogen und Urobilin in Stuhl und Harn. Trotzdem ist die Cholesterinkonzentration im Plasma wesentlich höher als bei komplettem Verschluß der größeren Gallenwege, wo sie nur selten 600 mg% übersteigt. Weiterhin entstehen die Xanthome bei der Krankheit zu einer Zeit, in der die Leberkrankheit noch nicht weit fortgeschritten ist. Es ist deshalb anzunehmen, daß die Hypercholesterinämie nicht nur durch einen Verschluß entsteht, sondern daß darüber hinaus die Leberzellen vermehrt Cholesterin produzieren, möglicherweise infolge der Reizwirkung der intralobulären Gallestase. In einem Fall von THANNHAUSER kam es nach der Zerstörung der Leber durch eine Miliartuberkulose zum Abfall des Plasmacholesterins bis zur Norm.

Auch bei anderen Krankheitsbildern mit Veränderungen an den Cholangiolen wird das Syndrom aus Ikterus, Hypercholesterinämie, Hyperphosphatidämie und Xanthomen beobachtet: Congenitale Dysplasie der interlobulären Gallenwege, congenitale acholangische biliäre Cirrhose (60, 56), Arsenhepatitis (63) (aber nicht Virushepatitis), außerdem sehr seltene Fälle von postoperativem Gallenwegsverschluß (61) und ein Fall von Pigmentcirrhose (62). Die pathologisch-anatomischen Folgen der Hypercholesterinämie sind die gleichen wie bei der essentiellen Form, auch therapeutisch gelten die gleichen Überlegungen.

Plasmalipoide, Atheromatose und Arteriosklerose

Im folgenden wird nicht die gesamte Pathogenese von Gefäßatheromen und Arteriosklerose besprochen, sondern nur die Rolle, welche die Plasmalipoide dabei spielen.

Klinische und experimentell-pathologische Beobachtungen sprechen dafür, daß zwischen einer Vermehrung des Cholesterins im Plasma und der Ausbildung von *Intimaatheromen* in den Arterien Zusammenhänge bestehen. Bei der essentiellen familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose sind Atherome (Xanthome) der großen Arterien und der Coronarien sowie Herzinfarkt im jugendlichen Alter häufig (THANNHAUSER). Beim Kaninchen kann durch Fütterung von Cholesterin und Olivenöl eine schwere Atheromatose der Arterien erzeugt werden (ANITSCHKOW (93)). Diese und andere Beobachtungen werden oft verallgemeinernd dahingehend ausgelegt, daß

Lokalisation von den Atheromen arteriosklerotischer Gefäße verschieden.

Die Zusammenhänge zwischen einer Vermehrung der Fette und Lipoide des Plasmas und der Entwicklung der *Arteriosklerose* sind schwerer zu erforschen. Eine experimentelle Arteriosklerose [illegible]
nicht und man ist für die grun
wiesen. GOFMAN (96) hat auf
zwischen der Coronarsklerose (nicht der Arteriosklerose im allgemeinen) und Abweichungen in der Zusammensetzung der Plasmalipoproteine Zusammenhänge bestehen (S. 462). Die Analyse arteriosklerotischer Aorten ergibt eine Vermehrung aller Fett

und Lipoidfraktionen im veranderten Gewebe, auch sind arteriosklerotische Gefaßschäden bei Krankheiten mit vermehrtem Fettgehalt des Plasmas haufig In erster Linie wird bei diesen Fragen das Cholesterin erortert, *hauptsächlich auf Grund seiner* einfachen Bestimmbarkeit und histologischen Nachweisbarkeit Es gibt aber keinen sicheren Anhalt fur die vorwiegende Bedeutung dieser Substanz

Fur die Genese einer Anhaufung von Fett und Lipoiden in Geweben sind drei Mechanismen moglich Bezuglich des Cholesterins konnen sie nach THANNHAUSER folgendermaßen unterschieden werden

1. Vermehrte *intracellulare Cholesterinsynthese* mit pathologischer Cholesterinretention Dieser Mechanismus wird in den Xanthomen der Schuller Christianschen Krankheit beobachtet, fur die Gefaßwand (als Atiologie der Arteriosklerose) kommt er mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in Frage, obwohl eine Cholesterinsynthese aus ^{14}C-Acetat in der Gefaßwand moglich ist (101, 102)

2 *Infiltration von Cholesterin in die Zelle* hinein als Folge vermehrten Cholesteringehaltes des Plasmas Fur diese Infiltration durch die die Zellen der Gefäßwand zu Xanthomzellen werden, ist, wie es der Modellfall der familiaren Hypercholesterinamie zeigt, ein sehr hoher Plasmacholesterinspiegel Voraussetzung *Streng abzutrennen davon ist*

3 *Ausfallung von Cholesterin* aus seiner Losung im Plasma infolge pathologischer *Veranderungen der Gefaßwande Diese Ausfallung kann auch bei normalem Cho*lesteringehalt der Korperflussigkeiten zustande kommen, sie fuhrt nicht, wie die Infiltration, zur Bildung von Xanthomzellen, sondern im wesentlichen zur Ablagerung von Cholesterin im Interstitium

Die durch *Infiltration* entstandenen *Xanthome* (Atherome) *der Arterien* (bei essentieller Hypercholesterinamie oder bei Pflanzenfressern nach Cholesterinfutterung) liegen subendothelial in den obersten Schichten der Intima Zunachst tritt keine Sklerose der Gefaßwand ein Nur gelegentlich kommt es zur Degeneration, wobei sklerosierende Narben zuruckbleiben, die dann auch tiefere Schichten der Gefaßwand erfassen konnen Erst solche spaten Veranderungen, die aber nicht die Regel sind, konnen unter Umstanden von Arteriosklerose nicht unterschieden werden

Im Bereich abgelaufener Entzundungen wird gelegentlich *Ausfallung von Cholesterin* beobachtet, wobei eine chemisch noch nicht definierbare Gewebsveranderung die Ursache fur die Fallung sein durfte Auch die Cholesterinausfallung *in der Wand sklerotischer Gefaße ist als Folge der Gewebsveranderung, nicht als deren Ursache*, anzusehen (Auch zahlreiche kreislaufphysiologische Argumente sprechen fur eine primar physikalische Pathogenese der Arteriosklerose) Eine Vermehrung des Plasmacholesterins ist *keine notwendige Voraussetzung* dieser Ausfallung, wie viele Fälle von Arteriosklerose mit normalem Plasmacholesterin zeigen, sie kann aber als zusatzlicher Faktor, der die Ausfallungstendenz fordert, angesehen werden Die *Arteriosklerose*, bei der xanthombildende *Cholesterinkonzentrationen* im Plasma nur selten beobachtet werden, ist demnach die Folge eines primaren Gefäßschadens Die Ablagerung von Cholesterin und anderen Lipoiden ist ein sekundarer Vorgang Diese Ansicht wurde bereits von ASCHOFF (94) *deutlich ausgesprochen* und gilt heute noch

[illegible] ist eine Unterscheidung bezuglich des Mechanismus der *Cho-*

tzündliche Veränderung der kleinsten Gallenwege mit darauffolgender Atresie die Ursache für die Cirrhose darstellt Der Anstieg des Cholesterins kann jedoch nicht ohne weiteres aus der damit verbundenen Gallenstase, entsprechend den Mechanismen bei Verschlüssen der größeren Gallenwege, erklärt werden Der Gallenfluß wird nämlich bei der xanthomatosen biliären Cirrhose nie vollständig unterbrochen ersicht lich aus der Anwesenheit von Urobilinogen und Urobilin in Stuhl und Harn Trotzdem ist die Cholesterinkonzentration im Plasma wesentlich hoher als bei komplettem Verschluß der großeren Gallenwege, wo sie nur selten 600 mg% übersteigt Weiterhin entstehen die Xanthome bei der Krankheit zu einer Zeit in der die Leberkrankheit noch nicht weit fortgeschritten ist Es ist deshalb anzunehmen, daß die Hypercholesterinämie nicht nur durch einen Verschluß entsteht, sondern daß darüber hinaus die Leberzellen vermehrt Cholesterin produzieren, möglicherweise infolge der Reizwirkung der intralobulären Gallestase In einem Fall von THANNHAUSER kam es nach der Zerstörung der Leber durch eine Miliartuberkulose zum Abfall des Plasmacholesterins bis zur Norm

Auch bei anderen Krankheitsbildern mit Veränderungen an den Cholangiolen wird das Syndrom aus Ikterus Hypercholesterinämie Hyperphosphatidämie und Xanthomen beobachtet Congenitale Dysplasie der interlobulären Gallenwege, congenitale acholangische biliäre Cirrhose (60 56) Arsenhepatitis (63) (aber nicht Virus hepatitis) außerdem sehr seltene Fälle von postoperativem Gallenwegsverschluß (61) und ein Fall von Pigmentcirrhose (62) Die pathologisch anatomischen Folgen der Hypercholesterinämie sind die gleichen wie bei der essentiellen Form auch therapeutisch gelten die gleichen Überlegungen

Plasmalipoide, Atheromatose und Arteriosklerose

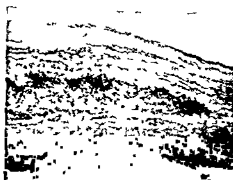
Im folgenden wird nicht die gesamte Pathogenese von Gefäßatheromen und Arteriosklerose besprochen sondern nur die Rolle, welche die Plasmalipoide dabei spielen

Klinische und experimentell pathologische Beobachtungen sprechen dafür, daß zwischen einer Vermehrung des Cholesterins im Plasma und der Ausbildung von *Intimaatheromen* in den Arterien Zusammenhänge bestehen Bei der essentiellen familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose sind Atherome (Xanthome) der großen Arterien und der Coronarien sowie Herzinfarkt im jugendlichen Alter häufig (THANNHAUSER) Beim Kaninchen kann durch Fütterung von Cholesterin und Olivenol eine schwere Atheromatose der Arterien erzeugt werden (ANITSCHKOW (93)) Diese und andere Beobachtungen werden oft verallgemeinernd dahingehend ausgelegt, daß

Lokalisation von den Atheromen arteriosklerotischer Gefäße verschieden

Die Zusammenhänge zwischen einer Vermehrung der Fette und Lipoide des Plasmas und der Entwicklung der *Arteriosklerose* sind schwerer zu erforschen Eine experimentelle Arteriosklerose, die der menschlichen Krankheit entspricht, gibt es nicht und man ist für die grundlegenden Überlegungen auf klinische Befunde angewiesen GOFMAN (96) hat auf Grund statistischer Untersuchungen angegeben, daß





a Abb 139 *Entwicklung der arteriosklerotischen Läsion* b

a) Noch verhaltnismaßig diffuse Verfettung der Intima Die Elastica interna ist jedoch stark befallen und als mit dem Fettfarbstoff dargestellter schwarzer Strich zu erkennen Die Fett

gesichert, jedoch schon wahrscheinlicher als in Abb 138

b) Arteriosklerotische Läsion Die Lage in den tieferen Schichten der verdickten Intima ist deutlich zu erkennen Auch hier ist die Intima fast fettfrei



(Die Abb 137a, 138 und 139 stammen aus dem Material des Pathologischen Instituts der Universitat Munchen, Herr Dozent Dr B STAMPFL hat die Aufnahmen gemacht und die Abbildungsunterschriften durch gesehen Abb 137b stammt aus dem Patho logischen Institut der tierarztlichen Fa kultat, fur ihre Überlassung bin ich Herrn Dr DAHME zu Dank verpflichtet)

Der Lipoidgehalt normaler Aorten weist, bei beginnend, einen kontinuierlichen Anstieg der der Neutralfette, des Cholesterins und des Sphin wenn die Veranderungen in der alteren Hälfte der beobachteten Patienten einer beginnenden Arteriosklerose entsprechen sollten, bleibt doch der Anstieg zwischen

Tabelle 88 *Cholesterin und Lipoidgehalt normaler Aorten des Menschen* (nach SCHETTLER (22)) Angabe in Prozenten des Feuchtgewichtes

Lebens alter	Gesamt cholesterin	Phosphor lipoide	Lecithin	Neutralfett
2	0,152	0,270	0 138	0,298
12	0,241	0,432	0,162	0 338
25	0,264	0,522	0,136	0,542
34	0,235	0,522	0,162	0,493
54	0,265	0,517	0 132	0,738
62	0 370	0,444	0,160	0 751

entzündliche Veränderung der kleinsten Gallenwege mit darauffolgender Atresie die Ursache für die Cirrhose darstellt Der Anstieg des Cholesterins kann jedoch nicht ohne weiteres aus der damit verbundenen Gallenstase, entsprechend den Mechanismen bei Verschlussen der größeren Gallenwege, erklärt werden Der Gallenfluß wird nämlich bei der xanthomatosen biliären Cirrhose nie vollständig unterbrochen, ersichtlich aus der Anwesenheit von Urobilinogen und Urobilin in Stuhl und Harn Trotzdem ist die Cholesterinkonzentration im Plasma wesentlich hoher als bei komplettem Verschluß der großeren Gallenwege, wo sie nur selten 600 mg% ubersteigt Weiterhin entstehen die Xanthome bei der Krankheit zu einer Zeit, in der die Leberkrankheit noch nicht weit fortgeschritten ist Es ist deshalb anzunehmen, daß die Hypercholesterinämie nicht nur durch einen Verschluß entsteht, sondern daß daruber hin aus die Leberzellen vermehrt Cholesterin produzieren, moglicherweise infolge der Reizwirkung der intralobulären Gallestase In einem Fall von THANNHAUSER kam es nach der Zerstorung der Leber durch eine Miliartuberkulose zum Abfall des Plasmacholesterins bis zur Norm

Auch bei anderen Krankheitsbildern mit Veränderungen an den Cholangiolen wird das Syndrom aus Ikterus, Hypercholesterinämie, Hyperphosphatidämie und Xanthomen beobachtet Congenitale Dysplasie der interlobulären Gallenwege, congenitale acholangische biliare Cirrhose (60, 56), Arsenhepatitis (63) (aber nicht Virus hepatitis), außerdem sehr seltene Falle von postoperativem Gallenwegsverschluß (61) und ein Fall von Pigmentcirrhose (62) Die pathologisch anatomischen Folgen der Hypercholesterinämie sind die gleichen wie bei der essentiellen Form, auch therapeutisch gelten die gleichen Überlegungen

Plasmalipoide, Atheromatose und Arteriosklerose

Im folgenden wird nicht die gesamte Pathogenese von Gefaßatheromen und Arteriosklerose besprochen sondern nur die Rolle, welche die Plasmalipoide dabei spielen

Klinische und experimentell pathologische Beobachtungen sprechen dafur, daß zwischen einer Vermehrung des Cholesterins im Plasma und der Ausbildung von *Intimaatheromen* in den Arterien Zusammenhänge bestehen Bei der essentiellen familiaren hypercholesterinämischen Xanthomatose sind Atherome (Xanthome) der großen Arterien und der Coronarien sowie Herzinfarkt im jugendlichen Alter haufig (THANNHAUSER) Beim Kaninchen kann durch Futterung von Cholesterin und Olivenol eine schwere Atheromatose der Arterien erzeugt werden (ANITSCHKOW (93)) Diese und andere Beobachtungen werden oft verallgemeinernd dahingehend ausgelegt, daß auch zwischen Arteriosklerose und Hypercholesterinämie eine causale Beziehung gesichert sei Dies ist nicht der Fall, denn die Intimaatherome bei den erwahnten hypercholesterinamischen Zustanden sind sowohl histologisch als auch bezuglich ihrer Lokalisation von den Atheromen arteriosklerotischer Gefäße verschieden

Die Zusammenhänge zwischen einer Vermehrung der Fette und Lipoide des Plasmas und der Entwicklung der *Arteriosklerose* sind schwerer zu erforschen Eine experimentelle Arteriosklerose, die der menschlichen [illegible]
nicht und man ist fur die grundlegenden
wiesen GOFMAN (96) hat auf Grund stat
[illegible]

ter Coronarsklerosen unvermindert hoch Diese Beobachtung bedeutet daß jenseits des 55 Lebensjahres entweder das gleichzeitige Vorkommen von Coronarsklerose und *normalem Cholesterinspiegel seltener* wird oder daß die Wahrscheinlichkeit der Kombination eines erhöhten Cholesterinspiegels mit Coronarsklerose mit dem Alter zunimmt Beide Alternativen sprechen gegen eine prinzipielle ätiologische *Bedeutung* des Plasmacholesterins für die Arteriosklerose Gut vereinbar sind sie dagegen mit der Hypothese daß der Cholesterinvermehrung eine zusätzliche Bedeutung in der Pathogenese zukommen kann die um so größer ist je geringer der primäre Abnutzungsschaden ist

Zu den ausführlichen *Untersuchungen über das Plasmacholesterin fehlen* hinreichende Parallelbefunde über Phosphorlipoide und Neutralfette Dagegen sind die Lipoidaggregate wie sie in der Ultrazentrifuge erhalten werden besser untersucht So wird das Auftreten pathologischer Lipoproteine mit dem Zustandekommen der Arteriosklerose in Zusammenhang gebracht Hier sind vor allem Arbeiten von Gofman (96) *zu nennen der auf Grund von Analysen mittels der Ultrazentrifuge* die Vermehrung sogenannter Lipoproteine (S 624) der S_f Klassen 10—20 und 20—100 als Grundlage der Arterioskleroseentwicklung ansieht Das Wesen der Arteriosklerose ist nach den Theorien dieses Arbeitskreises in Störungen des Lipoidtransportes zu erblicken durch welche die Umwandlung großer lockerer Lipoideiweißaggregate hoher S_f Klassen in die eigentlichen Lipoproteine nicht zustande kommt Die

des Heparins (S 596) werden die Gofmanschen leichten Lipoproteine in normale Lipoproteine niederer S_f Klassen verwandelt Diesen Ergebnissen entsprechend wird Heparin zur Therapie der Arteriosklerose empfohlen die Ergebnisse dieser Therapie *werden aber verschieden beurteilt*

Über die Zusammenhänge zwischen Lipoidstoffwechsel und Arteriosklerose ist folgendes zusammenfassend festzustellen Bei Arteriosklerose ist der Gehalt der Gefäßwand an Fetten und Lipoiden vermehrt der Gehalt des Plasmas an Fetten Lipoiden und Lipoproteinen ist häufig aber keinesfalls regelmäßig ebenfalls erhöht Die Veränderungen im *Plasma werden von einigen Autoren als Ausdruck einer* zur

Vergleichs

Alterungs

falsch den

Lipoiden jede Rolle bei der Entstehung und vor allem beim Fortschreiten atheromatöser Veränderungen in *der Gefäßwand abzusprechen Zwar stellen die Abnutzungs*prozesse der Gefäßwand die primäre Läsion der Arteriosklerose dar doch kann der Umfang der Ausfällung von Lipoiden in dieser Läsion durch die Lipoidkonzentration im Plasma beeinflußt werden Dadurch wird die Lipoidkonzentration im Plasma zu einem Faktor der (bei der Arteriosklerose) die Stärke der Lipoidablagerung im primären Gefäßwandschaden *beeinflußt Diese Betrachtung des Zusammenwirkens* von Gefäßwandschaden und Hypercholesterinämie bei Arteriosklerose bei der ein Gefäßwandschaden die unabdingbare Voraussetzung darstellt und die Hypercholesterinämie die Rolle eines gelegentlich entbehrlichen zusätzlichen Faktors besitzt *erklärt* warum die Erscheinungen und der Verlauf der arteriosklerotischen Krankheiten anders und *vielfältiger sind als bei der essentiellen familiären* Hypercholesterinämie bei der die Vermehrung des Cholesterins im Plasma die alleinige Ursache der pathologischen Gefäßveränderungen darstellt

ntzündliche Veränderung der kleinsten Gallenwege mit darauffolgender Atresie die rsache für die Cirrhose darstellt Der Anstieg des Cholesterins kann jedoch nicht ohne weiteres aus der damit verbundenen Gallenstase entsprechend den Mechanis nen bei Verschlüssen der größeren Gallenwege erklärt werden Der Gallenfluß wird nämlich bei der xanthomatosen biliären Cirrhose nie vollständig unterbrochen ersicht ich aus der Anwesenheit von Urobilinogen und Urobilin in Stuhl und Harn Trotzdem st die Cholesterinkonzentration im Plasma wesentlich höher als bei komplettem Ver chluß der größeren Gallenwege wo sie nur selten 600 mg% übersteigt Weiterhin ntstehen die Xanthome bei der Krankheit zu einer Zeit in der die Leberkrankheit noch nicht weit fortgeschritten ist Es ist deshalb anzunehmen daß die Hyper cholesterinämie nicht nur durch einen Verschluß entsteht sondern daß darüber hin aus die Leberzellen vermehrt Cholesterin produzieren möglicherweise infolge der Reizwirkung der intralobulären Gallestase In einem Fall von THANNHAUSER kam es nach der Zerstörung der Leber durch eine Miliartuberkulose zum Abfall des Plasma cholesterins bis zur Norm

Auch bei anderen Krankheitsbildern mit Veränderungen an den Cholangiolen wird das Syndrom aus Ikterus Hypercholesterinämie Hyperphosphatidämie und Xan thomen beobachtet Congenitale Dysplasie der interlobulären Gallenwege congeni tale acholangische biliäre Cirrhose (60 56) Arsenhepatitis (63) (aber nicht Virus hepatitis) außerdem sehr seltene Fälle von postoperativem Gallenwegsverschluß (61) und ein Fall von Pigmentcirrhose (62) Die pathologisch anatomischen Folgen der Hypercholesterinämie sind die gleichen wie bei der essentiellen Form auch thera peutisch gelten die gleichen Überlegungen

Plasmalipoide Atheromatose und Arteriosklerose

Im folgenden wird nicht die gesamte Pathogenese von Gefäßatheromen und Arte riosklerose besprochen sondern nur die Rolle welche die Plasmalipoide dabei spielen

Klinische und experimentell pathologische Beobachtungen sprechen dafür daß zwischen einer Vermehrung des Cholesterins im Plasma und der Ausbildung von *Intimaatheromen* in den Arterien Zusammenhänge bestehen Bei der essentiellen familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose sind Atherome (Xanthome) der großen Arterien und der Coronarien sowie Herzinfarkt im jugendlichen Alter häufig (THANNHAUSER) Beim Kaninchen kann durch Fütterung von Cholesterin und Olivenol eine schwere Atheromatose der Arterien erzeugt werden (ANITSCHKOW (93)) Diese und andere Beobachtungen werden oft verallgemeinernd dahingehend ausgelegt daß auch zwischen Arteriosklerose und Hypercholesterinämie eine causale Beziehung ge sichert sei Dies ist nicht der Fall denn die Intimaatherome bei den erwähnten hyper cholesterinämischen Zuständen sind sowohl histologisch als auch bezüglich ihrer Lokalisation von den Atheromen arteriosklerotischer Gefäße verschieden

Die Zusammenhänge zwischen einer Vermehrung der Fette und Lipoide des Plas mas und der Entwicklung der *Arteriosklerose* sind schwerer zu erforschen Eine experimentelle Arteriosklerose die der menschlichen Krankheit entspricht gibt es nicht und man ist für die grundlegenden Überlegungen auf klinische Befunde ange wiesen GOFMAN (96) hat auf Grund statistischer Untersuchungen angegeben daß

ter Coronarsklerosen unvermindert hoch. Diese Beobachtung bedeutet, daß jenseits des 55. Lebensjahres entweder das gleichzeitige *Vorkommen von Coronarsklerose* und normalem Cholesterinspiegel seltener wird oder daß die Wahrscheinlichkeit der Kombination eines erhöhten Cholesterinspiegels mit Coronarsklerose mit dem Alter zunimmt. Beide Alternativen sprechen gegen eine prinzipielle ätiologische Bedeutung des Plasmacholesterins für die Arteriosklerose. Gut vereinbar sind sie dagegen mit der Hypothese, daß der Cholesterinvermehrung eine zusätzliche Bedeutung in der Pathogenese zukommen kann, die um so größer ist, je geringer der primäre Abnutzungsschaden ist.

Zu den ausführlichen Untersuchungen über das Plasmacholesterin fehlen hinreichende Parallelbefunde über Phosphorlipoide und Neutralfette. Dagegen sind die Lipoidaggregate, wie sie in der Ultrazentrifuge erhalten werden, besser untersucht. So wird das Auftreten „pathologischer Lipoproteine" mit dem Zustandekommen der Arteriosklerose in Zusammenhang gebracht. Hier sind vor allem Arbeiten von GOFMAN (96) zu nennen, der auf Grund von Analysen mittels der Ultrazentrifuge die Vermehrung sogenannter Lipoproteine (S. 624) der S_f-*Klassen 10—20 und 20—100* als Grundlage der Arterioskleroseentwicklung ansieht. Das Wesen der Arteriosklerose ist nach den Theorien dieses Arbeitskreises in Störungen des Lipoidtransportes zu erblicken, durch welche die Umwandlung großer, lockerer Lipoideiweißaggregate hoher S_f-Klassen in die eigentlichen Lipoproteine nicht zustande kommt. Die Gofmanschen Befunde sind noch Gegenstand der Diskussion und nicht als erwiesen zu betrachten. Auch beim Normalen werden die von GOFMAN angeschuldigten leichten „Lipoproteine" der hohen S_f-Klassen gefunden. Durch die plasmaklärende Wirkung des Heparins (S. 596) werden die Gofmanschen leichten Lipoproteine in normale Lipoproteine niederer S_f-Klassen verwandelt. Diesen Ergebnissen entsprechend wird Heparin zur Therapie der Arteriosklerose empfohlen, die Ergebnisse dieser Therapie werden aber verschieden beurteilt.

Über die Zusammenhänge zwischen Lipoidstoffwechsel und Arteriosklerose ist folgendes zusammenfassend festzustellen. Bei Arteriosklerose ist der Gehalt der Gefäßwand an Fetten und Lipoiden vermehrt, der Gehalt des Plasmas an Fetten, Lipoiden und Lipoproteinen ist häufig, aber keinesfalls regelmäßig, ebenfalls erhöht. Die Veränderungen im Plasma werden von einigen Autoren als Ausdruck einer zur Arteriosklerose führenden Stoffwechselstörung angesehen. Auf Grund von Vergleichsuntersuchungen mit Normalen betrachtet man sie richtiger als Folge des Alterungs*prozesses unter dem Einfluß mitteleuropäischer Ernährung*. Es wäre falsch, den *Lipoiden jede Rolle bei der Entstehung und* vor allem beim Fortschreiten atheromatöser Veränderungen in der Gefäßwand abzusprechen. Zwar stellen die Abnutzungsprozesse der Gefäßwand die primäre Läsion der Arteriosklerose dar, doch kann der Umfang der Ausfällung von Lipoiden in dieser Läsion durch die Lipoidkonzentration im Plasma beeinflußt werden. *Dadurch wird die Lipoidkonzentration im* Plasma zu einem Faktor, der (bei der Arteriosklerose) die Stärke der Lipoidablagerung im primären Gefäßwandschaden beeinflußt. Diese Betrachtung des Zusammenwirkens von Gefäßwandschaden und Hypercholesterinämie bei Arteriosklerose, bei der ein Gefäßwandschaden die unabdingbare Voraussetzung darstellt und die Hypercholesterinämie die Rolle eines gelegentlich entbehrlichen *zusätzlichen Faktors besitzt*, erklärt, warum die [illegible] und der Verlauf der arteriosklerotischen Krankheiten

anders und

bei der die

logischen Gefäßveränderungen darstellt

cholesterinämie das Primäre so finden sich xanthomatöse Atheromatosen der Intima (im wesentlichen aus Schaumzellen bestehend) ist der Gefäßwandschaden primär so enthalten die arteriosklerotischen lipoidhaltigen Atherome nur wenig Schaumzellen und viel extracelluläres Lipoid





a Abb 137 b

a *Ausgebildete arteriosklerotische Läsion aus einem menschlichen Gefäß (Aorta)* (Fett Elastin Färbung) Unmittelbar über der Elastica interna liegt eine aus Fetten Lipoiden und Kalk bestehende Masse welche die Intima von der Media abhebt Die Intima ist verdickt und enthält elastische Fasern Am linken Bildrand ist die Lage der Läsion zwischen Intima und Media besonders deutlich zu erkennen

b *Arteriosklerotische Läsion aus der Aorta einer Ziege* (H E Färbung) Die Läsion ist mit der bei der menschlichen Arteriosklerose beobachteten weitgehend identisch enthält jedoch überhaupt kein Cholesterin Dies ist ein Hinweis auf die sekundäre Natur der Ablagerungsvorgänge bei der Arteriosklerose





a Abb 138 b

Reversible Studien der Fett und Lipoideinlagerung in die Gefäßwand (Sudan III Färbung nach Romeis) Die dunklen nadelförmigen Kristalle in der Media sind Artefakte (Ausfällung von Sudanrot)

a) Diffuse Fettinfiltration der Intima teils in Form einer feinsttropfigen Verfettung ganzer Gewebsschichten teils mehr in Form größerer Fetttröpfchen außerdem verfettete Fibrocyten Die Media ist fettfrei

b) Diffuse Fettinfiltration der Intima Der größere Teil des Fettes ist in den innersten Schichten der Intima in Macrophagen gespeichert Macrophagenverfettung

Die pathogenetische Bedeutung dieser Bilder ist nicht gesichert vor allem ist nicht bekannt ob sie primär arteriosklerotische Läsionen darstellen

1 Thannhausers Lehrbuch

ter Coronarsklerosen unvermindert hoch. Diese Beobachtung bedeutet, daß jenseits des 55. Lebensjahres entweder das gleichzeitige Vorkommen von Coronarsklerose und normalem Cholesterinspiegel seltener wird *oder daß die Wahrscheinlichkeit* der Kombination eines erhöhten Cholesterinspiegels mit Coronarsklerose mit dem Alter zunimmt. Beide Alternativen sprechen gegen eine prinzipielle ätiologische Bedeutung des Plasmacholesterins für die Arteriosklerose. Gut vereinbar sind sie dagegen mit der Hypothese, daß der Cholesterinvermehrung eine zusätzliche Bedeutung in der Pathogenese zukommen kann, die um so größer ist, je geringer der primäre Abnutzungsschaden ist.

Zu den ausführlichen Untersuchungen über das Plasmacholesterin fehlen hinreichende Parallelbefunde über Phosphorlipoide und Neutralfette. *Dagegen sind die* Lipoidaggregate, wie sie in der Ultrazentrifuge erhalten werden, besser untersucht. So wird das Auftreten „pathologischer Lipoproteine" mit dem Zustandekommen der *Arteriosklerose in Zusammenhang gebracht. Hier sind vor allem Arbeiten von* GOFMAN (96) zu nennen, der auf Grund von Analysen mittels der Ultrazentrifuge die Vermehrung sogenannter Lipoproteine (S. 624) der S_f-Klassen 10—20 und 20—100 als Grundlage der Arterioskleroseentwicklung ansieht. Das Wesen der Arteriosklerose ist nach den Theorien dieses Arbeitskreises in Störungen des Lipoidtransportes zu erblicken, durch welche die Umwandlung großer, lockerer Lipoideiweißaggregate hoher S_f-Klassen in die eigentlichen Lipoproteine nicht zustande kommt. Die Gofmanschen Befunde sind noch Gegenstand der Diskussion und nicht als erwiesen zu betrachten. Auch beim Normalen werden die von GOFMAN angeschuldigten leichten „Lipoproteine" der hohen S_f-Klassen gefunden. Durch die plasmaklärende Wirkung des Heparins (S. 596) werden die Gofmanschen leichten Lipoproteine in normale Lipoproteine niederer S_f-Klassen verwandelt. Diesen Ergebnissen entsprechend wird Heparin zur Therapie der Arteriosklerose empfohlen, die Ergebnisse dieser Therapie werden aber verschieden beurteilt.

Über die Zusammenhänge *zwischen Lipoidstoffwechsel und Arteriosklerose ist* folgendes zusammenfassend festzustellen. Bei Arteriosklerose ist der Gehalt der Gefäßwand an Fetten und Lipoiden vermehrt, der Gehalt des Plasmas an Fetten, Lipoiden und Lipoproteinen ist häufig, aber keinesfalls regelmäßig, ebenfalls erhöht. Die Veränderungen im Plasma werden von einigen Autoren als Ausdruck einer zur Arteriosklerose führenden Stoffwechselstörung angesehen. Auf Grund von Vergleichsuntersuchungen mit Normalen betrachtet man sie richtiger als Folge des Alterungsprozesses unter dem Einfluß mitteleuropäischer Ernährung. Es wäre falsch, *den* Lipoiden jede Rolle bei der Entstehung und vor allem beim Fortschreiten atheromatöser Veränderungen in der Gefäßwand abzusprechen. Zwar stellen die Abnutzungsprozesse der Gefäßwand die primäre Läsion der Arteriosklerose dar, doch kann der Umfang der Ausfällung von Lipoiden in dieser Läsion durch die *Lipoidkonzentration* im Plasma beeinflußt werden. Dadurch wird die Lipoidkonzentration im Plasma zu

ämie die *Rolle* eines *gelegentlich entbehrlichen zusätzlichen* [illegible] warum die Erscheinungen und der Verlauf der arteriosklerotischen Krankheiten anders und vielfältiger sind als bei der essentiellen familiären Hypercholesterinämie, bei der die Vermehrung des *Cholesterins im Plasma* die alleinige Ursache der pathologischen Gefäßveränderungen darstellt.

dem 2 und 34 Lebensjahr bestehen, so daß angenommen werden muß daß eine Fettanhäufung im Gefäßgewebe eine zwangsläufige Folge des Lebensablaufes ist Ein Vergleich von Gefaßen mit Arteriosklerose mit den normalen Aorten ergibt eine uber das altersentsprechende Maß hinausgehende Vermehrung aller Fraktionen außer Kephalin Dabei ist Cholesterin stärker als die Phosphorlipoide vermehrt In arteriosklerotischen Aorten ist deshalb der Anteil des Cholesterins an den Gesamtlipoiden großer als in normalen Aorten Das Umgekehrte gilt fur die Phosphorlipoide, wahrend der Anteil des Neutralfettes an den Gesamtlipoiden ziemlich unverändert ist (22)

Die Aufnahme von Cholesterin in die Gefaßwand geht langsam vor sich (95) Nach Injektion von Blut, welches ^{14}C markiertes Cholesterin enthalt, dauert es 70 Stunden, bis die Aortenwand die Hälfte der Plasmakonzentration an ^{14}C enthält, wahrend Leber und Milz dazu nur 4—6 Stunden, Herz und Darm 20—24 Stunden benotigen Bezuglich der Phosphorlipoide und des Neutralfettes liegen noch keine entsprechenden Befunde vor Immerhin zeigen diese Versuche, daß zwischen Plasma und Gefaßwand Lipoide ausgetauscht werden konnen Eine Durchtrankung der Gefäßwand vom Plasma aus kommt also vor Das Argument, daß diese Durchtrankung nicht die alleinige Ursache der Fettvermehrung in der Gefaßwand sein kann weil die Relation zwischen den einzelnen Lipoidfraktionen im Serum und in der Gefaßwand nicht die gleiche ist ist nicht stichhaltig Die extracelluläre Flussigkeit besitzt nicht die gleiche Zusammensetzung wie das Blutplasma vor allem bezuglich der uberaus wichtigen losungsvermittelnden Eiweiße Demnach handelt es sich an der Grenzflache zwischen Plasma und extracellularer Flussigkeit der Gefaßwand um die Grenzflache eines zweiphasigen Systems Lipoide, die aus irgendwelchen Grunden in die Gefaßwand eindringen mussen dort nicht notwendigerweise ebenso wie im Plasma loslich sein Die Beobachtung daß gerade die schwerer wasserloslichen Lipoide, nämlich Cholesterin Sphingomyelin und Neutralfett, sich in der Gefaßwand ansammeln, während die gut wasserloslichen Glycerinlipoide sich nicht anhaufen, spricht fur diese Erklärung und macht die Annahme irgendwelcher selektiver Leistungen der Gefaßwand, seien diese stoffwechselartiger Natur oder die Permeabilität betreffend, unnotig

Von vielen Autoren wird eine Veranderung der Serumlipoide als Ursache der Arteriosklerose gewertet Diese Ansicht beruht auf der Beobachtung, daß bei etwa 50% aller Patienten mit Arteriosklerose ein Serumcholesterin uber 250 mg%, bei 70% Werte uber 220 mg% gefunden werden Vergleicht man allerdings diese Befunde mit dem normalen Altersverlauf des Serumcholesterinspiegels (S 661), so fällt auf, daß auch bei Gesunden der Serumcholesterinspiegel im Alter die obere Grenze der Norm erreicht und häufig uberschreitet Die statistischen Zusammenhänge zwischen Cholesterinvermehrung im Plasma und Arteriosklerose sprechen also nicht fur eine ursächliche Bedeutung der Hypercholesterinämie in der Genese der arteriosklerotischen Läsion, selbst wenn man berucksichtigt, daß ein Teil der „gesunden alten Personen" Trager einer klinisch nicht faßbaren Arteriosklerose sein können Die wichtigeren biochemischen und pathologischen Grunde dafur, daß die Arteriosklerose nicht die Folge der Hypercholesterinämie sein kann, wurden bereits erortert Es werde lediglich nachgetragen, daß auch klinische Argumente fur die Differenzierung sprechen Die Arteriosklerose kann verschiedene Gefäßgebiete einzeln oder gemeinsam befallen wahrend die Xanthome der Hypercholesterinämie ausschließlich im Coronarsystem und in den großen Gefäßen auftreten Ein Vergleich der Häufigkeiten ausgeprägter Coronarsklerosen und erhohter Cholesterinspiegel ergibt nur ungenaue Korrelationen Während nämlich die Haufigkeit der Cholesterinvermehrung jenseits des 55 Lebensjahres wieder deutlich abnimmt, bleibt die Häufigkeit sehr ausgepräg

4 Disseminierte normocholesterinämische Xanthome der Haut (THANNHAUSER)
5 Generalisierte Form
6 Kombinationen der Formen 1 bis 5 (vor allem eine Kombination von 1 und 4 ist häufig)

Zu anderen Lipoidspeicherkrankheiten, wie die Gauchersche Krankheit und die Niemann Picksche Krankheit, zeigt die Schuller Christiansche gewisse Unterschiede insofern, als bei den Sphingolipoidosen die Anhäufung von Sphingosinlipoiden in den Reticulumzellen eines der wesentlichsten Merkmale der *gesamten Krankheit* darstellt wahrend bei der Schuller Christianschen Krankheit nur in einer *bestimmten Phase* Cholesterin gespeichert wird

Wahrend fur die Sphingolipoidosen eine hereditar konstitutionelle Abartigkeit des Zellstoffwechsels wohl als Ursache der Lipoidspeicherung anzusehen ist, ist die Atiologie der Schuller Christianschen Krankheit noch ungeklart Ebenso ungeklart ist es aus welchem Anlaß die Xanthomzellen des dritten Stadiums der Krankheit entstehen Eine Infiltration von Cholesterin in die Reticulumzellen findet bei einem normalen Cholesterinspiegel nicht statt Das *xanthomatose Stadium* ist deshalb als *Storung des cellularen Cholesterinstoffwechsels* der Reticulumzellen, hervorgerufen durch eine bestimmte krankhafte Veränderung dieser Zellen, anzusehen Wahrscheinlich handelt es sich um einen Ruckfall in die Potenzen der embryonalen Reticulumzellen die zu sehr starker Cholesterinsynthese befahigt sind (THANNHAUSER) Von manchen Autoren wird die Schuller Christiansche Krankheit nicht als Speicherkrankheit im eigentlichen Sinne gewertet da die cholesterinspeichernde Zelle durch eine entzundliche Reaktion entstehe, wahrend die Herkunft beispielsweise der Gaucherzelle metabolischer Natur sei Diese Gegenuberstellung ist nicht berechtigt, denn der Unterschied der Xanthomzelle bei Schuller Christian und der Gaucherzelle besteht nur darin daß die *primare* Ursache der Speicherung eine andere ist, entzundlich granulomatose Zellveranderung im ersten, hereditar konstitutionelle im zweiten Fall, der direkte *Anlaß der Speicherung* ist der gleiche Entgleisung des Stoffwechsels (S 638, siehe auch S 366) Vom Blickpunkt der Speicherung aus gesehen besteht also kein prinzipieller Unterschied in der *Pathogenese* zwischen dem xanthomatosen Stadium der Schuller Christianschen und der Gaucherschen Krankheit

Die *klinisch* haufigste Form der Schuller Christianschen Krankheit ist die klassische Trias, bestehend aus Knochendefekten, Exophthalmus und Diabetes insipidus, gelegentlich mit Xanthomen und petechienartigen Läsionen der Haut Die oligosymptomatischen und monosymptomatischen Formen sind mit Ausnahme isolierter Knochengranulome, seltener Alle Altersgruppen sind betroffen, am häufigsten jedoch das Kleinkindesalter Auf das Kleinkindesalter beschrankt ist die generalisierte Form bei der neben den genannten Organen auch noch Hirn, Pleura, Pericard Leber, Milz und Lymphknoten befallen sein konnen Ein familiäres Auftreten der Krankheit wird nicht beobachtet, farbige Rassen werden nicht befallen

Die *Knochenveranderungen* verlaufen meist schmerzfrei Spontanfrakturen kommen vor Besonders häufig sind Lasionen des Schädelknochens, die allerdings meist gleichzeitig auch von der Dura ausgehen Tumorsymptome (Herdepilepsien) werden dabei beobachtet Bemerkenswert ist der haufige Sitz kleiner Granulome an den Wurzelspitzen der Zahne, so daß fruhzeitiger Zahnausfall der erste Hinweis auf die Krankheit werden kann Rontgenologisch sind die osteolytischen Läsionen deutlich abgegrenzt, wie ausgestanzt, als typisch wird der „Landkartenschadel" bezeichnet, doch

Schüller-Christiansche Krankheit

Während bei den bisher beschriebenen Krankheitsbildern eine Vermehrung des Plasmacholesterins beobachtet wird und vermutlich pathogenetische Bedeutung hat, ist bei der Schüller-Christianschen Krankheit das Plasmacholesterin stets normal (53). Die Krankheit, die als eine proliferative Reaktion des reticulohistiocytären Systems auf unbekannte Reize angesehen werden muß, führt bei typischem *Verlauf* nach einem *proliferativen* Stadium mit Anhäufungen von Reticulumzellen und Eosinophilen über ein *granulomatöses* Stadium durch die intracelluläre Ansammlung von Cholesterin (Tab. 89) zum dritten *xanthomatösen* Stadium (64). Dieses Stadium zeigt

Tabelle 89. *Cholesteringehalt des Granulomgewebes bei Schüller-Christianscher Krankheit.* Angabe in Prozenten des Trockengewichtes

	Freies Cholesterin		Cholesterinester	
	normal	Fall	normal	Fall
Xanthom der Dura (106)	< 0,2	3,2	< 0,1	15,3
Lymphknoten (10?)	0,6	0,7	0,3	11,9
Knochengranulom (108) (histologisch: typisches Schüller-Christian-Granulom.)		2,31		12,3
Knochengranulom des gleichen Falles (histologisch: Frühstadium.) (108)		0,14		0,09

reichlich Xanthomzellen (Schaumzellen), aber kein extracelluläres Cholesterin. Auch das xanthomatöse Stadium bleibt nicht bestehen, sondern wird durch ein *fibrotisches Endstadium* zuletzt ersetzt (bindegewebige Heilung). Es muß allerdings nicht zur Ausbildung aller Phasen kommen, es gibt Verlaufsformen, wie das Letterer-Siwe-Syndrom, bei denen ein tödliches Ende die Ausbildung späterer Phasen verhindert, und es gibt Verlaufsformen, bei denen die Cholesterinxanthome sehr lang bestehenbleiben und unter Umständen tödliche sekundäre Komplikationen hervorrufen können. In der Regel sind mehrere Organsysteme gleichzeitig betroffen, aber auch monosymptomatische Formen an Haut oder Knochen sind nicht selten. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß früher verschiedene Teilsyndrome der Schüller-Christianschen Krankheit als eigene Krankheiten angesehen wurden. Noch heute gibt eine Vielzahl von synonymen Krankheitsbezeichnungen (eosinophiles, xanthomatöses Granulom, essentielle Xanthomatose vom normocholesterinämischen Typ, Lipoidgranulom, eosinophiles Granulom) davon Zeugnis. Vor allem den Bemühungen von FARBER (65) sowie THANNHAUSER ist es zu verdanken, daß die Zusammengehörigkeit folgender Krankheitsbilder festgestellt ist:

1. Symptomtrias von HAND, SCHÜLLER und CHRISTIAN, bestehend aus Knochendefekten, Exophthalmus und Diabetes insipidus.
2. Syndrom von PUSEY und JOHNSTONE, bestehend aus disseminierten Xanthomen der Haut mit Diabetes insipidus und Lungenfibrose.
3. Solitäre Lipoidgranulome des Skelettes (FRASER) und eosinophile (xanthomatose) Granulome des Skelettes (LICHTENSTEIN und JAFFE).

Christianschen Krankheit sind hier aber Nekrosen und Einschmelzungen *sowie extra cellulär* liegendes Cholesterin die Regel (120) Es ist deshalb moglich, daß in diesen Fallen das in den Schaumzellen gespeicherte Cholesterin extracellularer Herkunft ist, d h aus den Cholesterinablagerungen in entzündlich verandertem Gewebe durch die Reticulumzelle resorbiert wird Andererseits werden Schaumzellen in entzundetem *Gewebe nicht nur* im Bereich von Nekrosen angetroffen, so daß auch eine enzymati sche Storung der Mesenchymzellen als Ursache in Frage kommt

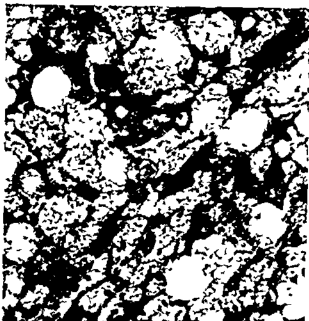


Abb 140 *Histologisches Bild eines Xantholipoms des Netzes mit typischen Xanthomzellen* Die Große der Vacuolen reicht von den Grenzen der Erkennbarkeit bis zur Große einer ganzen Zelle (Aus der Sammlung von Prof W HUECK)

Stoffwechsel der Steroidhormone

Nach Gabe von ACTH nimmt der Cholesteringehalt von *Nebennieren* ab (68) so daß Cholesterin als Ausgangssubstanz fur die Synthese der *Steroidhormone* schon seit langem diskutiert wird

Einer Reihe von Forschergruppen, vor allem aber dem Arbeitskreis um PINCUS

frischer Nebennieren mit Blut oder Blutersatz, denen der vermutete [illegible] setzt war, und Analyse des Perfusates auf die Reaktionsprodukte angewendet

Zunachst konnte die ältere Beobachtung von VOGT (70) bestatigt werden, daß die synthetische Kapazitat der Nebenniere ganz außerordentlich ist und die pro Minute secernierte Hormonmenge den Hormongehalt der ganzen Druse ubersteigen kann Weiter ergaben diese Versuche, daß fast alle aus der Nebenniere isolierten Steroide auch im Blut der Nebennierenvene *vorkommen konnen, wenn auch in* sehr unterschiedlichen Konzentrationen Meist uberwiegen 17 Hydroxycorticosteron und Corticosteron So fanden PINCUS und ROMANOFF (71) daß in der Nebennierenvene des Menschen in vivo die genannten Substanzen 87% der Corticoide ausmachen

Schüller-Christiansche Krankheit

Während bei den bisher beschriebenen Krankheitsbildern eine Vermehrung des Plasmacholesterins beobachtet wird und vermutlich pathogenetische Bedeutung hat, ist bei der Schüller-Christianschen Krankheit das Plasmacholesterin stets normal (53). Die Krankheit, die als eine proliferative Reaktion des reticulohistiocytären Systems auf unbekannte Reize angesehen werden muß, führt bei typischem *Verlauf* nach einem *proliferativen* Stadium mit Anhäufungen von Reticulumzellen und Eosinophilen über ein *granulomatöses* Stadium durch die intracellulare Ansammlung von Cholesterin (Tab. 89) zum dritten *xanthomatösen* Stadium (64). Dieses Stadium zeigt

Tabelle 89. *Cholesteringehalt des Granulomgewebes bei Schüller-Christianscher Krankheit.* Angabe in Prozenten des Trockengewichtes

	Freies Cholesterin		Cholesterinester	
	normal	Fall	normal	Fall
Xanthom der Dura (106)	< 0,2	3,2	< 0,1	15,3
Lymphknoten (107)	0,6	0,7	0,3	11,9
Knochengranulom (108) (histologisch typisches Schüller-Christian-Granulom)		2,31		12,3
Knochengranulom des gleichen Falles (histologisch Frühstadium) (108)		0,14		0,09

reichlich Xanthomzellen (Schaumzellen), aber kein extracelluläres Cholesterin. Auch das xanthomatöse Stadium bleibt nicht bestehen, sondern wird durch ein *fibrotisches Endstadium* zuletzt ersetzt (bindegewebige Heilung). Es muß allerdings nicht zur Ausbildung aller Phasen kommen; es gibt Verlaufsformen, wie das Letterer-Siwe-Syndrom, bei denen ein tödliches Ende die Ausbildung späterer Phasen verhindert, und es gibt Verlaufsformen, bei denen die Cholesterinxanthome sehr lang bestehenbleiben und unter Umständen tödliche sekundäre Komplikationen hervorrufen können. In der Regel sind mehrere Organsysteme gleichzeitig betroffen, aber auch monosymptomatische Formen an Haut oder Knochen sind nicht selten. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß früher verschiedene Teilsyndrome der Schüller-Christianschen Krankheit als eigene Krankheiten angesehen wurden. Noch heute gibt eine Vielzahl von synonymen Krankheitsbezeichnungen (eosinophiles xanthomatöses Granulom, essentielle Xanthomatose vom normocholesterinämischen Typ, Lipoidgranulom, eosinophiles Granulom) davon Zeugnis. Vor allem den Bemühungen von FARBER (65) sowie THANNHAUSER ist es zu verdanken, daß die Zusammengehörigkeit folgender Krankheitsbilder festgestellt ist:

1. Symptomtrias von HAND, SCHÜLLER und CHRISTIAN, bestehend aus Knochendefekten, Exophthalmus und Diabetes insipidus.
2. Syndrom von PUSEY und JOHNSTONE, bestehend aus disseminierten Xanthomen der Haut mit Diabetes insipidus und Lungenfibrose.
3. Solitäre Lipoidgranulome des Skelettes (FRASER) und eosinophile (xanthomatöse) Granulome des Skelettes (LICHTENSTEIN und JAFFEE).

ACTH steigert bei Nebennierendurchblutungsversuchen die Corticoidsynthese aus ^{14}C Cholesterin auf das *19fache* (73), *während es auf die Reaktionen vom Pregnenolon* aufwärts keinen erkennbaren Einfluß ausübt Auch die Corticoidsynthese aus ^{14}C Acetat wird nur wenig erhöht Im Homogenat hat sich bis jetzt keine ACTH Wirkung nachweisen lassen

Die Synthese der *Steroidhormone* der *Hoden* und *Ovarien* sowie der sexual wirksamen Steroide der Nebenniere (75) geht ebenfalls von Cholesterin aus und verläuft wahrscheinlich über das Pregnenolon (74) Die androgenen Hormone entstehen vermutlich durch Abspaltung der Seitenkette von 17 Hydroxysteroiden (76) Die Bildung der Oestronderivate ist schlechter erforscht, sicher ist aber die erstaunliche Tatsache, daß das Ovar aus Androgenen Oestron bilden kann (77)

Im *Stoffwechsel* erleiden die Steroidhormone Veränderungen die teils als Überführung in andere aktive Formen, teils als Ausdruck der Inaktivierung zu werten sind Das bekannteste Beispiel der Überführung aktiver Formen ineinander ist die reversible *Umwandlung*

17 Oxy 11 dehydrocorticosteron (Cortison Compound E) $\rightleftharpoons$ 17 Oxycorticosteron
(Cortisol Compound F)

Andere Beispiele sind die bereits beschriebenen Umwandlungen (S 681) die auf dem Syntheseweg liegen

Inaktivierung und *Abbau* der Steroide (77) greifen an der Seitenkette an C 17 und an der Ketogruppe an C 3 an Durch die Reaktionen mit der C 17 Seitenkette entstehen *entweder Substanzen mit gleicher Zahl von C Atomen* (C_{21} *Steroide*) aber hormonal inaktiver Konfiguration oder durch Kettenkürzung Steroide mit niedrigerer Atomzahl Im Harn treten dabei im wesentlichen nur C_{21} und C_{19} Steroide auf das *spricht dafür daß die Kürzung um ein C Atom keine quantitative* Rolle spielt obwohl sie nachgewiesen ist Die 17 Ketosteroide entstehen lediglich aus Steroiden, die wie Cortison an C 17 eine Hydroxylgruppe tragen während die sogenannten 17 *Deoxysteroide wie Progesteron Corticosteron und Analoge nicht zu* 17 Ketosteroiden abgebaut werden In ihnen sind folgende Umwandlungen beobachtet

Durch Reaktionen an C 3 geschieht eine Umformung der Δ^4-3 on Nebennierenrindenhormonkonfiguration *in inaktive gesättigte A* Ringe mit Hydroxyl oder Ketogruppen an C 3 Für gewisse Umformungen an der C 17 Seitenkette scheint diese Sättigung am Ring A Voraussetzung zu sein Durch die Hydrierung der Δ^4 Doppelbindung *können sowohl AB trans* als auch AB cis Steroide entstehen Die Leber scheint dabei die Bildung der cis Isomere (Konfiguration der Gallensäuren) zu bevorzugen der übrige Körper dagegen die Bildung von allo Steroiden Aus der 3 *Ketogruppe entstehen* in der Leber ... (d rch Digitonin nicht fällbar) im übrigen Ko... er C_{19} Steroide führt dagegen auch in der ... zen

Schüller Christiansche Krankheit

Während bei den bisher beschriebenen Krankheitsbildern eine Vermehrung des Plasmacholesterins beobachtet wird und vermutlich pathogenetische Bedeutung hat, ist bei der Schüller Christianschen Krankheit das Plasmacholesterin stets normal (53). Die Krankheit, die als eine proliferative Reaktion des reticulohistocytären Systems auf unbekannte Reize angesehen werden muß, führt bei typischem *Verlauf* nach einem *proliferativen* Stadium mit Anhäufungen von Reticulumzellen und Eosinophilen über ein *granulomatöses* Stadium durch die intracelluläre Ansammlung von Cholesterin (Tab 89) zum dritten *xanthomatösen* Stadium (64). Dieses Stadium zeigt

Tabelle 89 *Cholesteringehalt des Granulomgewebes bei Schüller Christianscher Krankheit*
Angabe in Prozenten des Trockengewichtes

	Freies Cholesterin		Cholesterinester	
	normal	Fall	normal	Fall
Xanthom der Dura (106)	< 0 2	3 2	< 0 1	15 3
Lymphknoten (107)	0 6	0 7	0 3	11 9
Knochengranulom (108) (histologisch typisches Schüller Christian Granulom)		2 31		12 3
Knochengranulom des gleichen Falles (histologisch Frühstadium) (108)		0 14		0 09

reichlich Xanthomzellen (Schaumzellen), aber kein extracelluläres Cholesterin. Auch das xanthomatöse Stadium bleibt nicht bestehen, sondern wird durch ein *fibrotisches Endstadium* zuletzt ersetzt (bindegewebige Heilung). Es muß allerdings nicht zur Ausbildung aller Phasen kommen, es gibt Verlaufsformen, wie das Letterer Siwe Syndrom, bei denen ein tödliches Ende die Ausbildung späterer Phasen verhindert, und es gibt Verlaufsformen, bei denen die Cholesterinxanthome sehr lang bestehenbleiben und unter Umständen tödliche sekundäre Komplikationen hervorrufen können. In der Regel sind mehrere Organsysteme gleichzeitig betroffen, aber auch monosymptomatische Formen an Haut oder Knochen sind nicht selten. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß früher verschiedene Teilsyndrome der Schüller Christianschen Krankheit als eigene Krankheiten angesehen wurden. Noch heute gibt eine Vielzahl von synonymen Krankheitsbezeichnungen (eosinophiles xanthomatöses Granulom, essentielle Xanthomatose vom normocholesterinämischen Typ, Lipoidgranulom, eosinophiles Granulom) davon Zeugnis. Vor allem den Bemühungen von FARBER (65) sowie THANNHAUSER ist es zu verdanken, daß die Zusammengehörigkeit folgender Krankheitsbilder festgestellt ist

1. Symptomtrias von HAND, SCHÜLLER und CHRISTIAN, bestehend aus Knochendefekten, Exophthalmus und Diabetes insipidus
2. Syndrom von PUSEY und JOHNSTONE, bestehend aus disseminierten Xanthomen der Haut mit Diabetes insipidus und Lungenfibrose
3. Solitäre Lipoidgranulome des Skelettes (FRASER) und eosinophile (xanthomatöse) Granulome des Skelettes (LICHTENSTEIN und JAFFEE)

Ke

be

mus femininus vor Hier kommt es durch eine Eigentumlichkeit des Stoffwechsels der hyperplastischen Nebennierenrinde zu einer Unterbrechung der Synthese der 17 Oxycorticoide auf der Stufe des 17 Oxyprogesteron, unter gleichzeitigem Abbau dieser Substanz zu 17 Ketosteroiden, die androgen sind Dies erklart die virilisierende Wirkung der Nebennierenhyperplasie *und die vermehrte Ausscheidung* von 17 Ketosteroiden und pregnandiolähnlichen Substanzen im Harn In manchen Fällen ist die Bildung der eigentlichen Corticoide verringert, kenntlich daran, daß bei Belastung durch Infekte die Symptome der Addisonkrise auftreten konnen ACTH fuhrt zu weiter vermehrter Ausscheidung der 17 Ketosteroide und pregnandiolähnlichen Substanzen, nicht aber zu der normalen Vermehrung der Corticoidausscheidung Hemmung der endogenen ACTH Bildung fuhrt dagegen zu Verminderung der 17 Ketosteroidausscheidung und Ruckbildung der Folgen der *Androgenvermehrung* so daß die Gabe von Cortison heute die Behandlungsmethode der Wahl darstellt (86) Zu Storungen des Steroidhormonabbaues kommt es bei der Lebercirrhose, vielleicht *auch bei anderen chronischen Krankheiten der Leber Fruhzeitig beobachtet man* die Ausbildung von heterosexualen Merkmalen und Spider Hamangiomen (87) Sehr wichtig ist der Befund hoher Aldosteronausscheidungen im Harn von Lebercirrhosekranken (SCHWIEGK und Mitarbeiter (88)) der fur mangelhaften Abbau dieses Corticoides spricht Eine Vermehrung des Aldosteronspiegels erklart vielleicht die Neigung Leberkranker zu Wasserrentention und Hypokaliamie

Von den C_{19} *Steroiden* im Harn stammen beim Mann mehr als die Halfte, bei der Frau die gesamte Menge aus der Nebennierenrinde Diese Steroide sind wahrscheinlich Abbauprodukte der 17 Hydroxycorticoide Unter dem Einfluß des gonadotropen Hormons bildet auch der Hoden C_{19} Steroide, und zwar die Keimdrusenhormone Testosteron und Androstendion Der Abbau des secernierten Testosterons und Androstendions geht vornehmlich zum Androsteron (Androstanolon) und dem *damit AB* cis isomeren Atiocholanolon Der Ort der Umwandlung ist in erster Linie die Leber Die Ausscheidung geschieht zum Teil durch den Harn wo die C_{19} Steroide die vorwiegend als Ester vorliegen, als sogenannte 17 Ketosteroide bestimmt werden konnen, ein großerer Teil wird durch die Galle in den Darm ausgeschieden Die Natur dieser Ausscheidungsprodukte ist noch unbekannt, ein Abbau des Grundskelettes scheint nicht stattzufinden (78)

Die physiologisch aktiven *Oestrogene* sind β Oestradiol (auch , α Oestradiol genannt) Oestron und Oestriol α Oestradiol ist inaktiv Etwa 10% der Oestrogene werden durch den Harn ausgeschieden Der Verbleib des Restes ist ungeklärt

Stoffwechsel des Vitamins D

Der Stoffwechsel des Vitamins D darf großes Interesse beanspruchen seitdem WINDORFER (79) gezeigt hat, daß bei einer faecalen Ergosterinausscheidung *von nur* 10% der zugefuhrten Dosis nach kurzer Zeit im Korper ebenfalls nur 10% gefunden werden konnen, 80% also rasch inaktiviert werden Die daraus resultierende Frage nach der Verteilung des Vitamins im Korper ist durch CRUICKSHANK und seine Mitarbeiter (80) weiterbearbeitet worden Nach Zufuhr massiver Dosen von Ergocalciferol an rachitische Ratten konnten ebenfalls nur etwa 20% wiedergefunden werden

ist er weder sehr häufig noch diagnostisch eindeutig. Auch an anderen Stellen des Skelettes ist röntgenologisch keine eindeutige Unterscheidung von anderen Knochenkrankheiten mit osteolytischen Läsionen möglich.

Der *Diabetes insipidus* entsteht in der Regel durch den Druck von Duraxanthomen auf den Hypothalamus oder auf die Hypophyse mit Atrophie des Stieles. Auch in der Hypophyse werden Xanthomzellen gefunden.

Der *Exophthalmus* ist die Folge der Ausfüllung der Orbita mit Granulomgewebe aus dem Knochen der Schädelbasis. Meist sind die linke und die rechte Seite in verschiedenem Maße betroffen, gefährliche Komplikationen drohen der Cornea durch die Protrusio bulbi und dem Sehnerv durch direkten Druck des Granuloms.

Die *Hautxanthome* (Xanthoma disseminata) kommen in mehreren Variationen vor. In ihrer ausgeprägten Form sind sie meist nur stecknadelkopfgroß. Tumoröse Formen werden beobachtet. Anscheinend konfluierende Effloreszenzen können durch Dehnung der Haut getrennt werden. Die Farbe reicht von Gelb über Chamois bis Tiefdunkelbraun. Meist kommen die Xanthome in Haufen oder Reihen vor; sie bevorzugen Achsel, Hals und Ellenbeuge, außerdem werden sie am Augenlid beobachtet. Auch die Schleimhäute können befallen sein (Mund und Luftwege). Die Schleimhautxanthome zeigen eine gewisse Heilungstendenz, allerdings bleiben meist feine Narben zurück. Die *juvenilen Xanthome* (Naevoxanthoendotheliome) sind solitäre Läsionen ohne besondere Prädilektionsstellen. Sie treten im ersten Lebensjahr auf; nur selten sind andere Organe als die Haut gleichzeitig betroffen. Spontane Rückbildung ist die Regel. Gelegentlich erreichen die Veränderungen in der Haut nicht das Xanthomstadium, und es entstehen petechienartige Läsionen, deren Histologie der proliferativen Phase der Schüller-Christianschen Krankheit mit Blutung in das umgebende Bindegewebe einer Kapillare entspricht.

Allgemeinsymptome sind eine geringe Anämie, vorübergehende Leucocytosen, febrile Episoden und endokrine Störungen, hervorgerufen durch die Beeinträchtigung der Hypophyse. Auch eine hypothalamische Fettsucht wird gelegentlich beobachtet.

Die *Therapie* besteht in Röntgenbestrahlung der Knochenläsionen (66), auch ein Versuch mit Lost ist angezeigt (67). Cortison ergibt vorübergehende Besserung.

Die *akute generalisierte Form* des Kleinkindesalters verläuft meist unter dem Bild eines Infektes. Häufig führt der Befall der Lunge zu Cyanose und Versagen des rechten Ventrikels. Bei der Raschheit des Verlaufes entstehen keine Duragranulome, dagegen kann das Gehirn befallen sein. Auf der Haut überwiegen die petechienartigen Läsionen. Diffuser Befall des reticulohistiocytären Systems wird beobachtet. Während die Lymphknoten regelmäßig vergrößert sind, werden Hepato- und Splenomegalie nicht immer gefunden.

Die *Prognose* der monosymptomatischen und oligosymptomatischen Formen ist gut, soweit nicht durch intercurrierende Infekte oder Druck von Xanthomen auf vitale Organe im Schädel bedrohliche Zustände entstehen. Die Prognose der akuten Form ist absolut infaust.

Bei einigen anderen *chronisch entzündlichen* oder *neoplastischen Krankheiten* (chronische Cholecystitis, Salpingitis, Osteomyelitis fibrose, Dysplasie, primär chronische Arthritis, Cholesterinpneumonie, entzündliches Xanthom der Brust, intestinale Lipodystrophie, Xantholipom, xanthomatöses Lymphangiom, epitheliale Tumoren mit Xanthomzellenbildung, Hodgkinsche Krankheit) kann es ebenfalls zur Bildung von *cholesterinreichen Xanthomzellen* kommen (Abb. 140). Im Gegensatz zur Schüller-

Die *Resorption* von Digitoxin aus dem Darm nach oraler Zufuhr ist vollständig und zwar vermutlich bereits nach drei Stunden. Eine Verminderung der Wirksamkeit *durch Spaltung des Glykosids im Magen tritt* nur in unwesentlichem Grade ein. Auch Nahrungsaufnahme oder das Vorliegen einer Herzdekompensation haben keinen Einfluß auf die Resorption von Digitoxin, so daß die orale und die parenterale Zufuhr gleich wirksam sind. Dies steht in scharfem Gegensatz zu anderen Digitalskörpern (z. B. Strophanthin), deren orale Wirksamkeit weit hinter der parenteralen zurückbleiben kann. Die Gründe für die geringere orale Wirksamkeit *solcher Drogen sind* noch weitgehend ungeklärt.

Im Blut ist Digitoxin zum größten Teil an *Albumin gebunden* und diese Bindung ist so fest, daß nach intravenöser Injektion beim Menschen zunächst etwa 50% des Digitoxins im Plasma zurückgehalten werden und erst im Verlauf der nächsten drei Stunden aus dem Plasma verschwinden (81). Lanatosid C dagegen wird *nicht an* Albumin gebunden und deshalb nahezu momentan vom Blut abgegeben. Der Unterschied in der Bindungsfähigkeit der beiden Digitaloide durch Plasma ist die Ursache *für den rascheren Eintritt der vollen Wirkung von Lanatosid C* bei dringender Digitalisierung.

Im Gegensatz zur allgemein üblichen Annahme besitzt der Herzmuskel keine besondere Affinität zu Digitoxin, sondern die Droge verteilt sich mit etwas unterschiedlicher Geschwindigkeit auf nahezu alle Körperzellen. Die Körperflüssigkeiten *einschließlich Serum und Ödemflüssigkeiten halten dagegen keine nennenswerten* Mengen Digitoxin zurück (81). Von besonderem Interesse sollte die Kenntnis der intracellulären Verteilung von Digitoxin sein. Bis heute ist diesbezüglich lediglich bekannt, daß Digitoxin bei Differentialzentrifugierung nicht in den corpuskulären Zellkern- oder Mitochondrienfraktionen gefunden wird, sondern entweder im sogenannten Debris, einer Fraktion, die aus anderen Zelltrümmern, vor allem Membranen besteht (82), oder in der löslichen Fraktion, die beim Herzen (unter bestimmten Bedingungen) Aktin und Myosin enthält (83). Die elektrophoretische Verteilung der *löslichen Eiweiße des Herzens wird durch Digitaliskontraktur nicht* beeinflußt (Nowy (84)). Bei den meisten warmblütigen Versuchstieren verschwindet Digitoxin rasch aus dem Körper, bei physiologischen Dosen innerhalb vierundzwanzig Stunden. Etwa 10% des Digitoxins werden durch die Galle ausgeschieden, ebensoviel durch die Darmwand. Geiling sowie Fischer und ihre Mitarbeiter (85) fanden darüber hinaus je nach Tierart 33—55% des zugeführten radioaktiven Digitoxins in Form

mie die Harnausscheidung unveränderten Digitoxins ansteigt. Bei anderen ...
ist ihr Ort noch unbekannt. Die Ausscheidung von Digitoxin durch den Harn beträgt *bei allen bisher untersuchten warmblütigen Tieren* (Ratte, Kaninchen, Katze, Hund) weniger als 10%.

Die Digitoxinbilanz der warmblütigen Tiere besteht demnach in groben Zugen aus je zehn Prozent hepatischer, intestinaler und renaler Ausscheidung unveränderter Substanz und aus 30—55% intestinaler Ausscheidung von Abbauprodukten; der Verbleib des Restes ist noch ungeklärt. Dagegen scheidet der *Mensch* im Verlauf von drei Wochen 40—50% einer zugeführten *einmaligen* Digitoxindosis durch die Nieren aus (täglich höchstens 5%!) (Abb. 143). Eine Ausscheidung mit der Galle *findet in meßbarem Ausmaß nicht statt*, kann aber möglicherweise doch 10% be

Aus markiertem Acetat entstehen in der Nebenniere Cholesterin und Steroidhormone, letztere mit etwas hoherer Aktivität als Cholesterin. Wird markiertes Cholesterin der Perfusionsflussigkeit zugesetzt, so entstehen daraus ebenfalls markierte Steroidhormone (72). Steroide mit α-ständigem C 3 Hydroxyl oder der Doppelbindung an anderer Stelle als Δ 6 kommen dagegen als Corticoidvorlaufer nicht in Frage. Nachdem aus markiertem Cholesterin Pregnandiol entstehen kann, liegt der Gedanke nahe, ein cholesterinähnliches Pregnanderivat als Zwischenprodukt der Umwandlung Cholesterin–Steroidhormone anzusehen. Dieses Derivat ist das Pregnenolon. Tatsachlich fuhrt Perfusion der Nebenniere mit Pregnenolon zu den Steroidhormonen. Als Zwischenprodukte dieser Reaktion konnten Progesteron und 17-Oxyprogesteron sichergestellt werden. Die 17-Oxylierung kann auch ausfallen, dann entstehen Corticoide ohne eine OH-Gruppe an C 17, die nachträglich, das heißt nach Oxylierung an C 21, nicht mehr an C 17 oxyliert werden konnen. Schematisch kann die Reaktion Acetat → Corticoid also wie in Abbildung 141 dargestellt werden, wobei offenbleibt, ob Cholesterin im Haupt- oder Nebenschluß des Syntheseweges liegt.

Abb. 141. Corticoidsynthese (modifiziert nach HECHTER und PINCUS (69) sowie STAUDINGER (97)). Die sicher nachgewiesenen Synthesen sind durch gekennzeichnet, die nachgewiesenen Einzelschritte durch ——. Vermutlich ablaufende Synthesen sind durch angegeben.

Stoffwechsel der Carotinoide

Die Carotine sowie die Vitamine A werden zusammen mit den Fetten resorbiert. Eine Messung der Vitamin-A-Resorption *kann deshalb vorausgesetzt, daß gewisse* Versuchsbedingungen erfüllt sind, als ungefähres Maß der Fettresorption dienen. Enthält die Nahrung kein Fett oder ist die Fettresorption gestört, so ist auch die *Resorption von Vitamin A eingeschränkt (104)*; in extremen Fällen, wie beispielsweise bei der idiopathischen Steatorrhoe, kann es dadurch zu Hypovitaminosen kommen.

Im Serum kommen die Carotinoide in der elektrophoretischen β-Globulinfraktion vor. Der Gehalt des Plasmas an Carotin hängt aber nicht nur von der Carotinzufuhr ab, sondern auch vom Gehalt an Fetten und Lipoiden. Fett- und lipoidreiche Seren enthalten meist auch viel Carotin; so entsteht beispielsweise bei der Hyperlipämie des Diabetes die Xanthosis diabetica, besser bezeichnet als Carotinaemia diabetica. Bei sehr reichlicher Carotinzufuhr können gelegentlich Abbau und Ausscheidung nicht Schritt halten, die Folge ist der Carotinikterus; in milden Fällen die „gesunde" Hautfarbe reichlich mit gelben Rüben ernährter Kinder. Auch die orange Farbe *mancher Xanthome dürfte auf ihren Carotingehalt zurückzuführen sein.*

Die Bildung von Vitamin A aus Carotinen (S. 657) geschieht vermutlich im Darm (89). Der Verlauf dieser Reaktion ist noch unbekannt. Oral verabreichtes Vitamin A wird von Vitamin-A-Mangeltieren zunächst im Plasma zurückgehalten, bis die sogenannte Plasmaschwelle erreicht ist. Dann erst erfolgt eine Speicherung vor allem in der Leber, daneben in der Niere. Bei erneutem Vitaminentzug geben diese Depots ihr Vitamin wieder ab, die Leber rascher als die Niere (105). Über die Wirkung von Vitamin A im Stoffwechsel weiß man, trotz zeitweise intensiver Forschung (90), wenig.

Die [illegible] selten [illegible] ist durch diffuse neurolo[illegible]
akuten [illegible]
akuten Hydrocephalus beherrscht. Während die chronische Vitamin-A-Hypervitaminose bei oraler Zufuhr nur nach langdauernder Aufnahme sehr hoher Dosen vorkommt, ist bei parenteraler Verabreichung die *Gefahr der akuten Vergiftung groß.* Tatsächlich dürfte nur in den seltensten Fällen schwerer Fettresorptionsstörungen die parenterale Therapie angebracht sein. Bei Vitaminmangelernährung heilen auch schwere hypovitaminotische Veränderungen unter *oraler Ersatztherapie rasch*, deshalb ist die parenterale Behandlung solcher Fälle nicht indiziert.

Der Sehpurpur der Stäbchen (Rhodopsin) ist eine Verbindung aus einer Vitamin-A-artigen Substanz und einem Eiweiß (Opsin), aus der bei Belichtung eine Verbindung aus einem Retinin und Eiweiß entsteht. $Retinin_1$ ist ein Vitamin-A_1-Aldehyd. Durch den Stoffwechsel der Retina kann es sowohl in Rhodopsin zurückverwandelt werden als auch in Vitamin A_1 übergehen. Nach den Ergebnissen von WALD (91), der sich um die Erforschung dieser Reaktionen besonders verdient gemacht hat, können die Beziehungen folgendermaßen dargestellt werden (Abb. 144). Durch Belichtung entsteht aus dem roten Rhodopsin in vivo wie in vitro über einige weniger gefärbte Zwischenstufen eine lose Verbindung aus $Retinin_1$ und Opsin. Dieses Retinin ist die all-trans-Form des Vitamin-A_1-Aldehyds. Durch

Aus markiertem Acetat entstehen in der Nebenniere Cholesterin und Steroidhormone, letztere mit etwas höherer Aktivität als Cholesterin. Wird markiertes Cholesterin der Perfusionsflüssigkeit zugesetzt, so entstehen daraus ebenfalls markierte Steroidhormone (72). Steroide mit α-ständigem C 3-Hydroxyl oder der Doppelbindung an anderer Stelle als Δ5,6 kommen dagegen als Corticoidvorläufer nicht in Frage. Nachdem aus markiertem Cholesterin Pregnandiol entstehen kann, liegt der Gedanke nahe, ein cholesterinähnliches Pregnanderivat als Zwischenprodukt der Umwandlung Cholesterin → Steroidhormone anzusehen. Dieses Derivat ist das Pregnenolon. Tatsächlich führt Perfusion der Nebenniere mit Pregnenolon zu den Steroidhormonen. Als Zwischenprodukte dieser Reaktion konnten Progesteron und 17-Oxyprogesteron sichergestellt werden. Die 17-Oxylierung kann auch ausfallen, dann entstehen Corticoide ohne eine OH-Gruppe an C 17, die nachträglich, das heißt nach Oxylierung an C 21, nicht mehr an C 17 oxyliert werden können. Schematisch kann die Reaktion Acetat → Corticoid also wie in Abbildung 141 dargestellt werden, wobei offenbleibt, ob Cholesterin im Haupt- oder Nebenschluß des Syntheseweges liegt.

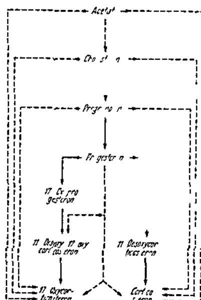
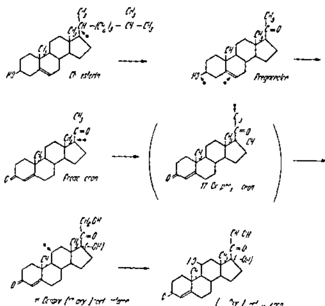


Abb. 141. *Corticoidsynthese* (modifiziert nach HECHTER und PINCUS (69) sowie STAUDINGER (97)). Die sicher nachgewiesenen Synthesen sind durch ——— gekennzeichnet, die nachgewiesenen Einzelschritte durch ———. Vermutlich ablaufende Synthesen sind durch - - - angegeben.

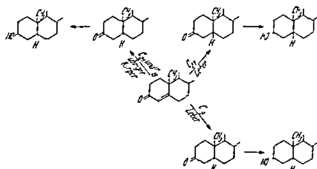


Liebigs Ann Chem 530 (1937), 195 — 11 Channon, H J, und Marrian, G F Biochem, J 20 (1926), 409, Thannhauser, S J, und Fromm, F Zschr physiol Chem 187 (1930), 173 — 12 Dauben, W G, und Takemura, K H · J Amer Chem Soc 75 (1953), 6302 Cornforth, J W, Hunter G D, und Popják, G Arch Biochem 42 (1953), 482, Biochem J 54 (1953), 590, 597 — 13 Langdon, R G, und Bloch, K J Amer Chem Soc 74 (1952), 1869 — 14 Tomkins, G M, Shephard, H, und Chaikoff, I L J Biol Chem 201 (1953), 137, 203 (1953), 781 — 15 Boyd, G S. Biochem J 55 (1953), 892 — 16 Hellman, L, Rosenfeld, R S, Eidinoff, M L, Fukushima, D K, und Gallagher T F J Clin Invest 34 (1955), 48 — 17 Anker, H S, und Bloch, K J Biol Chem 178 (1949), 971 — 18 Lange, W J Amer Oil Chem Soc 27 (1950), 414, Okey, R J Amer Diet Ass 21 (1945), 341 — 19 Birgaurd J Physiol, Paris, 45 (1953), 413 — 20 Hernandez H H, Peterson D W, Chaikoff I L, und Dauben, W G Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953), 498, Pollak, O J Circulation 7 (1953), 702 — 21 Keys, A. J. Geront 7 (1952) 201 — 22

26 Keys, A
Metabolism
lak O J

Boling L A, Balch, H E, und Cochrane G C J Clin Nutr 1 (1953), 224 — 29 Gardner J A und Gainsborough, H Biochem J 22 (1928), 1048 — 30 Hardinge, M G, und Stare, F J J Clin Nutr 2 (1954), 83 — 31 Beher, W T, und Anthony, W L J Nutr 52 (1954) 519 — 32 Roy, L Ann Int Med 42 (1955), 329 — 33 Page, I H, und Menschick, W J Biol Chem 97 (1932) 359 — 34 Hellman, L, Rosenfeld R S

Hellman, L und Gallag...
und Webster T A Biochem J 35 (1941), 920, 37 (1943), 513 — 47 Thannhauser, S J, Jenke M und Enderlen, E Klin Wschr 5 (1926), 2340 — 48 Fredrickson D S Fed Proc 15 (1956), 255 — 49 Thannhauser, S J Persönliche Mitteilung — 50 Cook, R P, Polgar, N und Thomson, R O Biochem J 47 (1950) 600 — 51 Bloch, K, Berg, B N, und Rittenberg, D J Biol Chem 149 (1943), 511 — 52 Ungar, F, Miller, A M, und Dorfman, R I J Biol Chem 206 (1954), 597 — 53 Thannhauser, S J, und Magendantz, H Ann Int Med 11 (1938), 1662 — 54 Adlersberg, D Amer J Med 11 (1951), 600 — 55 Wilkinson, C F, Hand ... — 56 Boster L Dtsch Zschr ... Quart J Med ... Ann Int Med 30 ... Peters, J P J ...



Quantitative Angaben über das endgültige Schicksal der Hormone der Nebennierenrinde sind nur mangelhaft möglich Auf Grund grober Bilanzen und der Beobachtungen nach Zufuhr von Steroidhormonen wird etwa die Hälfte aller Steroidhormone im Harn ausgeschieden, und zwar vorwiegend in inaktiver Form als Pregnanderivate und 17 Ketosteroide, großenteils als Ester von Glucuronsäure oder Schwefelsäure Die andere Hälfte der gebildeten Hormone wird, vermutlich über die Galle, in den Stuhl ausgeschieden, und zwar zum großen Teil in Form noch nicht identifizierter Substanzen (Abb 142)

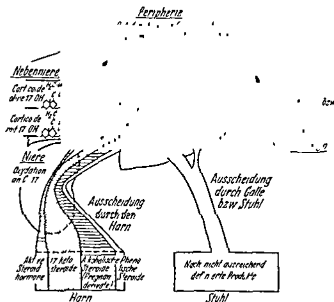


Abb 142 *Herkunft und Ausscheidung der Steroidhormone* (unter teilweiser Verwendung einer Darstellung von ZIMMERMANN (103)) Resynthesen sind in der Darstellung nicht berücksichtigt Die Aufteilung der Flächen entspricht ungefähr der mengenmäßigen Verteilung der Ausscheidungsprodukte

Liebigs Ann Chem 530 (1937) 195 — 11 CHANNON H J und MARRIAN G F Biochem J 20 (1926) 409 THANNHAUSER S J und FROMM F Zschr physiol Chem 187 (1930) 173 — 12 DAUBEN W G und TAKEMURA K H J Amer Chem Soc 75 (1953) 6302 CORNFORTH J W HUNTER G D und POPJAK G Arch Biochem 42 (1953) 481 Biochem J 54 (1953) 590 597 — 13 LANGDON R G und BLOCH K J Amer Chem Soc 74 (1952) 1869 — 14 TOMKINS G M S
Chem
16 HE
T F
(1949)
Diet Ass 21 (1945) 341 — 19 BIRGAURD

ANDERSON J T FIDANZA F KEYS M H und SWAHN B Clin Chem 1 (1955) 34 —
26 KEYS A
Metabolism 3 (
LAK O J C
BOLING L A
NER J A un
und STARE F
J Nutr 52 (1
und MENSCHIC
EIDINOFF M FUKUSHIMA D BRUNSCHWIG A und GALLAGHER T F J Clin Invest 32 (1953) 573 — 35 LYNN W S jr STAPLES E und GURIN S J Amer Chem Soc 76 (1954) 4048 — 36 CHAIKOFF I M SIPERSTEIN M D und DAUBEN W G J Biol Chem 194 (1952) 413 37 BEST C H und RIDOUT J H J Physiol London 78 (1933) 415 — 38 LETTERER E In Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939—1946 0 Band S 76 Wiesbaden 1948 — 39 UHL H S M BROWN H H ZLATKIS A ZAK B MYERS
— 40 BRONTE STEWART B
— 41 ROWLAND R S Anom
New York 1931 — 42 STAN
astroenterology in Druck —
ed 98 (1953) 107 — 44 PIHL
A Scand J Clin Laborat Invest 4 (1952) 115 — 45 ROSENFELD R S FUKUSHIMA D HELLMAN L und GALLAGHER T J Biol Chem 211 (1954) 301 — 46 ROSENHEIM O und WEBSTER T A Biochem J 35 (1941) 920 37 (1943) 513 — 47 THANNHAUSER S J JENKE M und ENDERLEN E Klin Wschr 5 (1926) 2340 — 48 FREDRICKSON D S Fed Proc 15 (1956) 255 — 49 THANNHAUSER S J Persönliche Mitteilung — 50 COOK R P POLGAR N und THOMSON R O Biochem J 47 (1950) 600 — 51 BLOCH K BERG B N und RITTENBERG D J Biol Chem 149 (1943) 511 — 52 UNGAR F MILLER A M und DORFMAN R I J Biol Chem 206 (1954) 597 — 53 THANNHAUSER S J und MAGENDANTZ H Ann Int Med 11 (1938) 166 — 54 ADLERSBERG D Amer J Med 11 (1951) 600 — 55 WILKINSON C F HAND E A und FLEIGMAN M Ann Int Med 29 (1948) 671 — 56 ROSTER L Dtsch Zschr Verdauungskrkh 10 (1950) 193 — 57 BOYD E M und CONNELL W F Quart J Med 5 (1936) 455 — 58 MACMAHON H E und THANNHAUSER S J Ann Int Med 30 (1949) 121 — 59 MAN E B KARTIN B L DURLACHER S H und PETERS J P J Clin Invest 24 (1945) 623 — 60 MACMAHON H E und THANNHAUSER S J Gastroenterology 21 (1952) 488 — 61 EUSTERMAN G G und MONTGOMERY H Gastroenterology 3 (1944) 275 — 62 CANTAROW A und BEECHER C J Arch Int Med 67 (1938) 333 — 63 SPRUNG H Med Mschr 4 (1950) 454 — 64 ENGELBRETH HOLM J TEILUM G und CHRISTENSEN E Acta med Scand 118 (1944) 292 — 65 FARBER S Amer J Dis
Radiology 57 (1951)
ONG C N H Recent
G Physiol Rev 34
113 (1951) 179 —
ONI A HECHTER O

(Tab. 90). Die Versuche zeigen, daß nach einer vorübergehenden Speicherung in der Leber das Vitamin im Körper verteilt wird, und zwar in Konzentrationen, die von Organ zu Organ stark variieren. Als eigentliche Orte der Speicherung kommen vor allem Haut und Muskulatur in Frage. Die Niere hält Vitamin D stärker fest als die Leber. Hohe Vitamin D-Konzentrationen werden am zweiten Tag auch in Lunge, Milz und Nebennieren gefunden. Der verhältnismäßig konstante Gehalt des Gesamtkörpers vom zweiten Tag an spricht für einen intestinalen bacteriellen Abbau in den ersten 24 Stunden nach Zufuhr. Isotopenversuche mit ^{14}C-Vitamin D_2 (121) (gleichmäßig markiert, 1 mg pro Ratte) haben diese Ergebnisse im wesentlichen bestätigt. 30% der zugeführten Dosis wurden als aktives Vitamin in Leber, Knochen, Blut, Darmwand und Niere (in der Reihenfolge der Konzentration) wiedergefunden. 70% lagen als Abbauprodukte in Faeces und Leber vor.

Tabelle 90. *Konzentration und Gehalt an Vitamin D in einigen Organen rachitischer Ratten nach oraler Gabe von 40000 I. E. Calciferol (Vitamin D_2)* (nach CRUICKSHANK und Mitarbeitern (80)). Konzentration entweder in IE pro g Trockengewicht* oder pro g Feuchtgewicht**. Gehalte in IE berechnet auf das ganze Organ.
Die Bezeichnung Restkörper gilt für das Gesamttier ohne Leber und Darm.

		Tage nach Zufuhr			
		1	2	3	4
Leber*	Konz.	1402	443	337	339
	Gehalt	1440	510	410	400
Darm*	Konz.	366	142		
	Gehalt	250	96	80	40
Faeces*	Gehalt	4855	1383	200	30
Restkörper*	Konz.	45	45	46	31
	Gehalt	690	630	770	500
Restkörper**	Gehalt	620	890		
Muskulatur**	Konz.	18	29		
	Gehalt	250	390		
Haut**	Konz.	15	22		
	Gehalt	150	240		
Niere**	Konz.	269	20[illegible]		
	Gehalt	220	180		

Stoffwechsel der Digitaliskörper

Der Stoffwechsel der Digitaliskörper ist, dank der Entwicklung der Isotopentechnik und Microbestimmungsmethoden, heute weitgehend geklärt. Besonders wissenswert sind die jetzt eindeutigen Belege dafür, daß der Digitoxinstoffwechsel von Tierart zu Tierart stark verschieden ist und manche Besonderheiten des Digitalisstoffwechsels des Menschen bei keinem anderen Warmblüter beobachtet werden.

Digitoxin ist ein Glykosid aus dem Steroid Digitoxigenin und einem Trisaccharid aus drei Molekülen Digitoxose (S. 655). Das freie Steroid besitzt noch wenigstens ein Drittel der Wirksamkeit des Glykosids, dagegen sind folgende sterische Gruppierungen unerläßlich: AB-cis-Konfiguration, OH-Gruppe an C-3 und C-14 in β-Stellung, α,β-Doppelbindung am Lactonring.

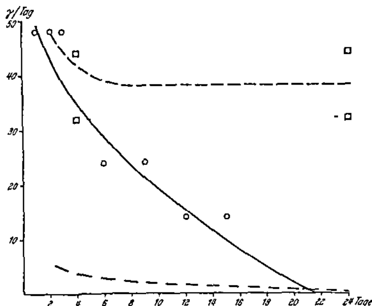


Abb 143 *Renale* …
Digitoxin (○ —— …
durch □ …
Verabreichung von …
— — — — bezeichnete Linie entstehen Die Summe aus einer initialen 1 2 mg Kurve und täglich folgenden 0 1 mg Kurven ergibt ebenfalls die mittlere Dauerausscheidung der Dauerdigitalisierung (Darstellung nach Daten aus (81))

tragen Der Mensch kann Digitoxin nur in geringen Mengen abbauen etwa 50 γ pro Tag Bei fortlaufender Digitalisierung scheidet der Mensch pro Tag 30—45% der Tagesdosis durch den Harn aus bei einer Dauerdosis von 0 1 mg in Versuchen von FRIEDMAN 32 γ—44 γ (81) Erhohung der Tagesdosis fuhrt zu vermehrter Harnausscheidung proportional der Zufuhr Schlagt man dazu eine hepatische Ausscheidung von etwa 10% der Dosis und die Abbaurate von 50 γ pro Tag, so ergibt sich daß eine Cumulierung von Digitoxin eintritt, wenn die Tagesdosis großer ist als die Summe aus 30—45% (Harnausfuhr) und 10% (Galleausscheidung) der Zufuhr und 50 γ (Abbau) Setzt man die Gesamtausscheidung gleich 50% der Tageszufuhr, so darf diese also nicht großer sein als zweimal die Abbaurate Wegen dieser Beziehung ist die Harnausfuhr auch ein Maß fur die Vollstandigkeit der Digitalisierung, wobei 32—44 γ Ausscheidung pro Tag volle Digitalisierung bedeuten großere Mengen Überdosierung (81)

Über die Angriffspunkte der Digitaliskorper im Zellstoffwechsel liegen viele Arbeiten vor Welcher der vielen darin beschriebenen Digitaliseffekte fur die Wirkung der Droge auf das dekompensierte Herz verantwortlich ist, ist noch nicht geklart

intramolekulare Umlagerung entsteht daraus Neoretinin b, vermutlich ein cis-trans Isomeres Erst dieses Neoretinin b gibt zusammen mit Opsin wieder Rhodopsin Retinin verläßt also das Rhodopsin in anderer Form, als es in die Verbindung eintritt, und die stereochemische Veränderung des Neoretinins in Bindung an Opsin ist ein wesentlicher Schritt der photochemischen Reaktionen des Rhodopsins Gleichzeitig mit der Regeneration von Neoretinin b erfolgt eine weitere Reaktion des Retinins mit DPNH zum Vitamin A_1 Auch auf der Ebene des Vitamins kann die stereochemische Umformung von der all trans Form zum cis-trans isomeren Neovitamin A b erfolgen, das dann seinerseits mit DPN^+ zu Neoretinin b zurückreagieren kann Außerdem stellt das Vitamin A_1 die Reservesubstanz der Retina dar, die aus dem Blut ergänzt werden kann.

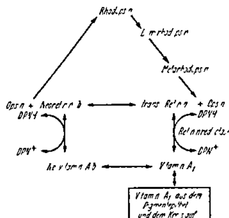


Abb 144

Stoffwechsel des Vitamins A_1 in der Retina

Bei Seefischen ist das Rhodopsinsystem durch das Porphyropsinsystem ersetzt, dessen Teilnehmer $Retinin_2$ und Vitamin A_2 sind In den Zäpfchen der Hühnerretina kommt Jodopsin vor Diese Substanz enthält, wie Rhodopsin, $Retinin_1$, jedoch ein anderes Eiweiß, Photopsin genannt

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

THANNHAUSER S J Lipidosis, Diseases of the Cellular Lipid Metabolism New York 1950 — BUTENANDT A und SCHRAMM, G Die Steroide In Flaschentrager-Lehnartz Physiologische Chemie Die Stoffe Berlin, Göttingen, Heidelberg 1951 — DEUEL, H J, jr

Einzeldarstellungen

Diese beiden Substanzen haben in der Papierebene die gleiche Strukturformel Sie unterscheiden sich jedoch durch die Art, in der die Ringe A und B miteinander verbunden sind und dementsprechend auch durch die Position des Wasserstoffatoms an C 5 und der Methylgruppe an C 10 Es ist üblich, die Stellungsisomerien auf die Methylgruppe an C-10 zu beziehen, von der man annimmt, daß sie oberhalb der Ebene des Moleküls liegt (BUTENANDT (21)) Die Ringe A und B des Androstans stehen in trans-Stellung (allo Serie), die des Atiocholans in cis-Stellung (normal Serie), das gleiche gilt fur die Wasserstoffatome an C 5 Die räumliche Konfiguration dieser Ringe bezeichnet man beim Androstan als „Sesselform" (Abb 145) Beim Ätiocholan ist es noch nicht entschieden, ob eine „Wannenform" beider Ringe oder eine Kombination von „Wanne" (A) und „Sessel" (B) vorliegt Die Ringe B und C sowie C und D stehen in beiden Serien immer trans (TURNER (91))

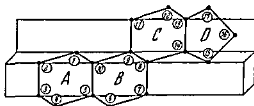
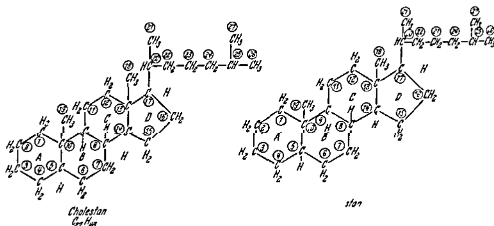


Abb 145 *Schematische Darstellung der sterischen Konfiguration des Androstans* (Sesselform der Ringe A, B und C) (nach TURNER (91))

Methylgruppe an C-19)



Der Ersatz von Wasse ... n an den Ri ... Hydroxylgruppen führt
zu weiteren isomeren Re ... esonderer ... t diese Substitution an
C-3, weil davon die Bildun ... Komplexe ... a ... t FIESER (51)
hat das Cholestanol als Au ... er Benen ... genommen,
mit dem Buchstaben β be ... Hydrox. ... n, die wie

und P[illegible]
zitiert
Amer
Chem

n 5 (1952) 119 — 97 Stau
ie und ihre Wirkungsweise
J W und Popják G Bio
ch K J Amer Chem Soc
102 — 101 Siperstein M D
N und Putham H Science
er Inneren Medizin 7 Band
155 — 104 Paterson J C S
High E G Arch Biochem
C F und Osterberg A E
al Clinics on Bone Diseases
in Wschr 27 (1949) 369 —
110 Rabinowitz J L und
Bloch K Clarke L C und
ayton R B, und Bloch K
berman R I und Wald G

Berichtigung

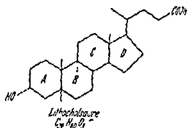
Im Literaturverzeichnis Seite 691 muß es heißen

87 Lloyd C W und Williams R H Amer J Med 4 (1948) 315 — 88 Schwiegk H Verh Dtsch Ges Kreisl forsch 22 (1956) 180

Thannh Lehrbuch 2 Aufl

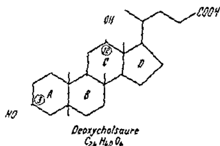
J Biol Chem 218 (1956) [illegible] —
J Gen Physiol 36 (1953) 415 — 114 Eugster C H Garbers C F und Karrer P Helvet Chim Acta 36 (1953) 1378 Garbers C F und Karrer P Helvet Chim Acta 36 (1953) 828 — 115 Schwenk E Todd D und Fish C A Arch Biochem 49 (1954) 187 Schwenk F Alexander G J Stoudt T H und Fish C A Arch Biochem 55 (1955) 274 — 116 Steinberg D und Fredrickson D S Proc Soc Exper Biol Med 90 (1955) 23[illegible] — 117 Noland J L Arch Biochem 48 (1954) 370 52 (1954) 323 — 118 Friedman M Byers S O und St George S Annual Rev Biochem 25 (1956) 613 — 119 Kellner A Correll J W und Ladd A T J Exper Med 93 (1951) 373 — 120 Linke A Dtsch Arch klin Med 202 (1955) 653 — 121 Kodicek E Biochem J 60 (1955) XXV

Die *Lithocholsaure* oder 3(α) Oxycholansaure ist von HANS FISCHER (52) aus Gallensteinen des Rindes im Verlauf seiner Untersuchungen uber das Bilirubin isoliert worden WIELAND und WEYLAND (101) haben die Verbindung spater genau beschrieben und WIELAND und Mitarbeiter (95) haben sie auch aus der menschlichen Galle isoliert In der Rindergalle wird die Verbindung von der 12-Oxo-3(α)-oxycholansäure begleitet

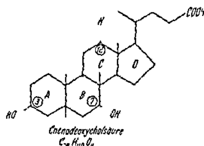


Lithocholsaure
$C_{24}H_{40}O_3$

Die *Deoxycholsaure* oder 3(α)-12(α)-Dioxycholsaure enthält eine weitere Hydroxylgruppe



Deoxycholsaure
$C_{24}H_{40}O_4$

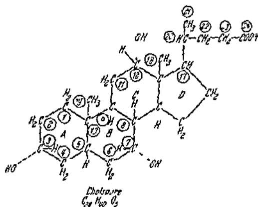


Chenodeoxycholsäure
$C_{24}H_{40}O_4$

Eine isomere Verbindung der Deoxycholsaure ist die *Chenodeoxycholsaure* oder 3(α) 7(α) Dioxycholansäure, die WINDAUS und seine Mitarbeiter isoliert haben (105) Sie wurde in der Gansegalle entdeckt, kommt aber auch in der Menschengalle vor; daher ruhrt der Name *Anthropodeoxycholsäure*, mit dem sie manchmal belegt wird

Eine verwandte Verbindung, die 3(α) 6(α)-Dioxycholansäure, kommt in der Schweinegalle vor, sie ist die *Hyodeoxycholsaure*

Die *Cholsaure* oder 3(α) 7(α)-12(α) Trioxycholansäure ist der wichtigste Bestandteil der Saugetiergalle, kurzlich hat HASLEWOOD (57) eine ahnliche Verbindung, die 3(α) 6(α) 11(α)-Trioxycholansäure in der Schweinegalle entdeckt, die *Hyocholsäure*



Cholsaure
$C_{24}H_{40}O_5$

Gallensauren der Menschengalle

Man hat bis vor kurzem angenommen, daß die Cholsaure der wesentlichste Bestandteil der Galle sei, Deoxycholsaure und Chenodeoxycholsaure in gleicher Konzentration vorkommen, die von der Menge der Cholsaure abhängig ist und daß die Lithocholsaure nur in Spuren auftrete Neuere Arbeiten von WOOTTON und WIGGINS (110) haben diese Ansicht geandert Die Chenodeoxycholsäure (37—51%) ist ein nahezu ebenso wichtiger Bestandteil wie die Cholsäure (28—60%), während der Anteil der Deoxycholsaure nicht mehr als 28% betragt Die Lithocholsäure kommt,

und Pincus G J Amer Chem Soc 73 (1951) 1390 — 73 Stone D und Hechter O zitiert nach (69) — 74 Bloch K J Biol Chem 157 (1945) 661 — 75 Dorfman R I Amer J Med 21 (1956) 679 — 76 Slaunwhite R W jr und Samuels L T J Biol Chem 220 (1956) 341 — 77 Meyer A Biochim biophysica acta 17 (1955) 441 —

Rev Biochem 22 (1953) 497 — 92 Gerber A Raab A P und Sobel A E Amer J … — 93 Anitschkow N Munch Med Wschr 60 (1913) 2555 —
… G Circulation 2 (1950) 467
H B Lyon T Lindgren
… 5 (1952) 119 — 97 Stau…
e und ihre Wirkungsweise
J W und Popják G Bio…
ch K J Amer Chem Soc
102 — 101 Siperstein M D
N und Putnam H Science
r Inneren Medizin 7 Band
55 — 104 Paterson J C S
High E G Arch Biochem
… F und Osterberg A E
al Clinics on Bone Diseases
… Wschr 27 (1949) 369 —
110 Rabinowitz J L und
Bloch K Clarke L C und
…ayton R B, und Bloch K
…erman R I und Wald G

Berichtigung

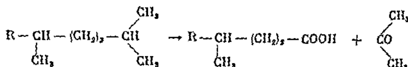
Im Literaturverzeichnis Seite 691 muß es heißen

87 Lloyd C W und Williams R H Amer J Med 4 (1948) 315 — 88 Schwiegk H Verh Dtsch Ges Kreisl for ch 22 (1956) 180

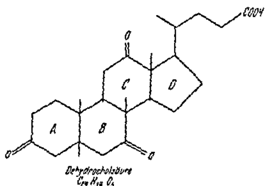
Thannh Lehrb ch 2 A fl

J Biol Chem 218 (1956) … — …
J Gen Physiol 36 (1953) 415 — 114 Eugster C H Garbers C F und Karrer P Helvet Chim Acta 36 (1953) 1378 Garbers C F und Karrer P Helvet Chim Acta 36 (1953) 828 — 115 Schwenk E Todd D und Fish C A Arch Biochem 49 (1954) 187 Schwenk F Alexander G J Stoudt T H und Fish C A Arch Biochem 55 (1955) 274 — 116 Steinberg D und Fredrickson D S Proc Soc Exper Biol Med 90 (1955) 232 — 117 Noland J L Arch Biochem 48 (1954) 370 52 (1954) 323 — 118 Friedman M Byers S O und St George S Annual Rev Biochem 25 (1956) 613 — 119 Kellner A Correll J W und Ladd A T J Exper Med 93 (1951) 373 — 120 Linke A Dtsch Arch klin Med 202 (1955) 653 — 121 Kodicek L Biochem J 60 (1955) XXV

Die Oxydation der Seitenkette des Cholesterins, des Cholestans oder des Copro stans liefert Aceton die der Gallensäuren nicht, die beiden Verbindungsgruppe unterscheiden sich deshalb durch die Anwesenheit einer *Isopropylgruppe* Nachden die Formel der Seitenkette des Cholesterins von WINDAUS und RESAU (107) durc Überfuhrung in Methylisohexylketon nachgewiesen werden konnte ist es wahrschein lich daß die Gallensäuren durch Oxydation der Seitenkette entsprechender Sterin entstehen

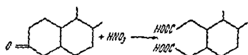


Nachdem diese Frage gelöst war blieb die Formel des ubrigen Moleküls aufzu klären Nur eine tetracyclische Verbindung konnte auf Grund der Summenformel des Cholestans und des Coprostans dafur in Frage kommen Die nahe Beziehung zwischen diesen beiden gesättigten Kohlenwasserstoffen gleicher Art war durch WINDAUS (104) nachgewiesen worden

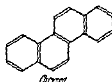


Dehydrocholsäure $C_{24}H_{34}O_5$

Anwesenheit und Zahl der sekundären Alkoholgruppen konnten leicht durch Acetylierung bestimmt werden, jedoch erforderte die Feststellung ihrer Positionen und die Bestimmung der Art und Reihenfolge der Ringe eine beträchtliche Anzahl von Arbeiten uber die man sich vor allem in der Abhandlung von FIESER (51) wo sie zusammengefaßt sind informieren kann Das Grundprinzip dieser Versuche bestand in der Umwandlung der Alkohol in Ketogruppen, dadurch wurde die oxydative Aufsprengung der Ringe durch Salpetersäure unter Bildung von Diaciden moglich



Die Ergebnisse dieser Versuche hatten WIELAND zunächst dazu gefuhrt eine Struk turformel *aufzustellen in der drei der vier Ringe in einem Punkt vereinigt waren* diese Formel erwies sich jedoch als unvereinbar mit den Feinstrukturuntersuchungen von BERNAL (13) der nachwies daß das Molekül plan ist und mit den Ergebnissen von DIELS der das Chrysen unter den Produkten der Dehydrierung von Gallensäuren bei Anwesenheit von Selen gefunden hatte Endlich formulierten WIELAND und DANE (96) und kurz darauf ROSENHEIM und KING (73) die korrekte Formel


Chrysen

Später wurde die Beziehung zwischen der Deoxycholsäure und dem Methylchol anthren einem cancerogenen Kohlenwasserstoff, den COOK und FIESER syntheti siert haben gezeigt

Stoffwechsel der Gallensäuren

Von

Pierre Fallot

alkoholischen Lösung werden in Anwesenheit von Schwefelsäure mehrere Volumen Äther gegeben, worauf aus der Rindergalle Glycocholsäure und aus der Hundgalle Taurocholsäurekristalle ausfallen (55). Da man auf diese Weise keine reinen Verbindungen erhält, führt man gewöhnlich eine Synthese durch, indem man die freien Gallensäuren mit Taurin oder Glycin kondensiert. CORTESE und BASHOUR (40) haben eine Methode vorgeschlagen, die auf der Formylierung der Alkoholgruppen und auf der Umwandlung der Carboxylgruppe in das Säurechlorid, gefolgt von einer Kondensation mit der Aminosäure in Anwesenheit von Natronlauge beruht, wodurch gleichzeitig die Ameisensäureester verseift und damit die alkoholischen Gruppen wieder hergestellt werden.

Die freien Gallensäuren stellt man durch längere Verseifung bei 120° in Anwesenheit von Natronlauge aus ungereinigten konjugierten Säuren der Galle dar. Nach Extraktion mit einem Lösungsmittel werden sie mit Hilfe fraktionierter Fällung ihrer Bariumsalze aufgetrennt. Die Deoxycholsäure wird aus 60% Essigsäure oder *noch besser aus Methyläthylketon kristallisiert* (CHARONNAT (38)). WIELAND und SIEBERT (98) haben 1939 eine Methode vorgeschlagen, die auf der unterschiedlichen Extrahierbarkeit der Gallensäuren durch Salzsäure verschiedener Konzentrationen aus ätherischen Lösungen beruht.

Durch partielle Synthese können die Gallensäuren leicht aus Cholsäure gewonnen werden. Die Darstellung der Deoxycholsäure geschieht durch selektive Oxydation der Hydroxylgruppe 7(α) der Cholsäure und anschließender Reduktion der entstandenen Ketogruppe. Die Reduktion der 3,7-Diacetoxy-12-ketocholansäure führt

Eigenschaften und Bestimmungsmethoden der Gallensäuren

Physikalische Eigenschaften

Unter den zahlreichen physikalischen Eigenschaften der Gallensäuren, von denen einige in den Tabellen 91 und 93 aufgezählt sind, sind die Verringerung der Oberflächenspannung und das Infrarotspektrum die charakteristischsten.

Die Gallensalze setzen, wie die meisten organischen Verbindungen, aber im Gegensatz zu den Mineralsalzen, die *Oberflächenspannung* von Wasser, in dem sie gelöst sind, herab. Die Oberflächenspannung ist die pro Oberflächeneinheit wirksame *Oberflächenenergie*; sie wird in dyn/cm angegeben. Man bestimmt sie durch Messung der Höhe der Flüssigkeit in einem Kapillarrohr von bekanntem Durchmesser mit folgender Formel:

$$\text{Oberflächenspannung} = \frac{1}{2}\ hrgd$$

wobei h die Höhe und d die Dichte der Flüssigkeit, r den Radius des Kapillarrohres und g die Erdbeschleunigung darstellt. Zwei weitere Methoden sind augenblicklich gebräuchlich: die auf der Bestimmung des Gewichtes von Tropfen, die aus einem Kapillarrohr fallen (Pipette von DUCLAUX), und auf der Messung der Kraft, die notw

du

20°

sich in Tabelle 92

Die Erforschung des Stoffwechsels der Gallensäuren und der Störungen dieses

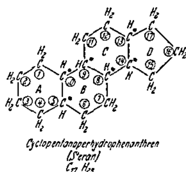
Struktur dank der vereinten Anstrengungen von WIELAND und WINDAUS erschlossen Inzwischen haben Physiologen, unter ihnen THANNHAUSER, versucht, die Herkunft der Gallensäuren klarzustellen, während CHABROL ihre Bestimmung bei Krankheiten der Leber und der Gallenwege einführte In jüngster Zeit haben die Biochemiker der Schulen von RITTENBERG, BERGSTROM und CHAIKOFF den Stoffwechsel der Gallensäuren mit Hilfe von Isotopen untersucht Im Augenblick ist die Forschung in mächtigem Fluß und es ist wahrscheinlich, daß Pathophysiologie und Klinik aus der neuesten Bereicherung der Kenntnisse Gewinn ziehen werden

Chemie der Gallensäuren

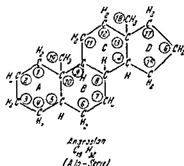
Die Gallensäuren sind sterinartige Stoffe mit einer Carboxylgruppe und einer oder mehreren sekundären Alkoholgruppen Ihre Verbindungen mit Glycin oder Taurin, die durch Amidbindung zustande kommen, sind die wichtigsten Bestandteile der Galle

Bemerkungen zur Isomerie

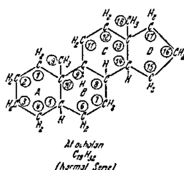
Die Gallensäuren leiten sich von einer allen Sterinen und Steroiden gemeinsamen Grundstruktur ab, dem Cyclopentanoperhydrophenanthren oder Steran Diese Verbindung besitzt wegen ihrer sechs asymmetrischen Kohlenstoffatome eine große Zahl von Isomeren Die natürlichen Steroide stammen aber nur von zwei Isomeren ab, die vom Androstan und Atiocholan, Steranverbindungen mit zwei Methylgruppen an C 10 und C-13, abgeleitet werden können



Cyclopentanoperhydrophenanthren (Steran) $C_{17}H_{28}$



Androstan $C_{19}H_{32}$ (Allo-Serie)



Ätiocholan $C_{19}H_{32}$ (Normal-Serie)

Wie LECOMTE DU NOUY gezeigt hat, adsorbieren die Eiweiße des Serums die Gallensalze und maskieren dadurch deren Wirkung auf die Oberflächenspannung und hamolytische Eigenschaften (65) Die Rolle, die man fruher den kleinen Ionen des Serums zugeschrieben hat, um den verminderten Einfluß der Gallensalze auf die Oberflachenspannung zu erklären, scheint dagegen nicht mehr annehmbar

Tabelle 93 *Löslichkeit der Gallensauren* (g/l) (nach dem MERCK INDEX (70))

	Wasser			Alkohol	Eisessig	Äther	Äthyl acetat
	freie Sauren	Na Salz	Ba Salz	freie Säuren			
Lithocholsaure			schlecht loslich	loslich	loslich	schlecht loslich	100
Deoxycholsaure	0 24			220 7	8 06 Verbind	1 16	
Chenodeoxycholsaure	unloslich					> 1 16	
Cholsaure	0 28	568 9		30 bei 21° 550b 100°	152 12	1 22	
Glycocholsaure	0 33	275					
Taurocholsaure	loslich			loslich		unloslich	unloslich

Durch die Verringerung der Oberflächenspannung an Grenzflächen zwischen wässerigen und fettloslichen Phasen sind die Gallensalze in der Lage, Emulsionen wasserunloslicher Substanzen wie Neutralfette, Phosphatide, Cholesterin und fettlosliche Vitamine in Wasser zu bilden und zu stabilisieren Die konjugierten Verbindungen der Galle sind in dieser Beziehung aktiver als die freien Säuren Die Emulsion der Galle wird durch Mucin stabilisiert

Das *Infrarotspectrum* ist für bestimmte Teile des strukturellen Aufbaus charakteristisch Es entsteht durch longitudinale und transversale Schwingungen der Atome Die Hydroxylgruppe an C 3 der Gallensäuren absorbiert Licht mit der Wellenzahl 3650 cm^{-1} (Die Wellenzahl (in cm^{-1}) ist die Zahl der Wellen, die in einem Centimeter enthalten ist, die Wellenlänge λ erhält man durch Teilung von 10000 μ (1 cm) durch die Zahl der Wellen, z B $\frac{10^4}{3650} = 2{,}80\ \mu$) Das Spektrum der Gallensäuren in der Gegend von 1200 cm^{-1} bis 900 cm^{-1} ist von WOOTTON (108, 109) (Abb 148) sorgfältig untersucht worden

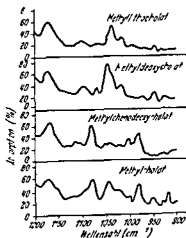
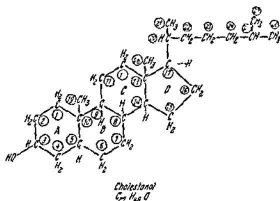


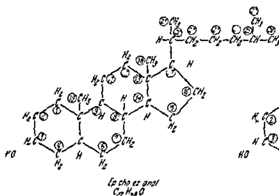
Abb 148 *Infrarotspektren der Methylester einiger Gallensauren* nach WOOTTON (108)



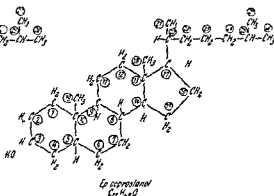
Cholestanol
$C_{27}H_{48}O$

das Cholestanol mit Digitonin fällbar sind und die sich in bezug auf das Kohlenstoffatom 19 in cis Stellung befindet

Ist ein Sterin mit Digitonin nicht fällbar, steht das Hydroxyl an C 3 in α Stellung Dies gilt für das Epicholestanol und das Epicoprostanol



Epicholestanol
$C_{27}H_{48}O$



Epicoprostanol
$C_{27}H_{48}O$

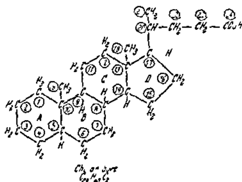
Auch wenn andere Substituenten am Grundskelett in cis oder trans Stellung zu C 19 stehen werden sie mit β oder α bezeichnet

Die Gallensäuren leiten sich vom Coprostan ab (Ringe A und B in cis Stellung) und ihre Hydroxylgruppen sind immer in α Stellung wie im Epicoprostanol Von den Gallensäuren unterscheidet sich das Cholestanol also sowohl durch die Verbindungsweise der Ringe A und B (trans Stellung im Cholestanol) als auch durch die β Position der Hydroxylgruppe an C 3

Wichtige Gallensäuren

Gallensäuren die nicht mit Aminosäuren verbunden sind werden als freie Gallensäuren bezeichnet

Die *Cholansäure* stellt das Grundskelett aller in der Galle von Säugetieren vorkommenden Gallensäuren dar Durch die Zahl und die Stellung der Hydroxyl und Ketogruppen erhalten die verschiedenen natürlichen Verbindungen ihre Individualität



Cholansäure
$C_{24}H_{40}O_2$

Säure (Schwefelsäure) und eines Aldehyds gibt die Cholsäure eine Farbe, die colorimetrisch bestimmt werden kann. In Frankreich hat CUNY (42) diese Reaktion für die Bestimmung der Gallensalze in der Galle verwendet.

HERZFELD und HAMMERLI (59) haben Furfurol und konzentrierte Phosphorsäure verwendet. *CHABROL und seine Mitarbeiter (31, 32, 33)* haben eine Reaktion mit Phosphorsäure und Vanillin (Phosphorvanillinreaktion) beschrieben, die ihnen zahlreiche Untersuchungen über das Verhalten der Gallensäuren im Blut (Cholalämie) in der Klinik gestattete. Bei dieser Reaktion entsteht ein Absorptionsmaximum bei 530 mμ und die untere Grenze der Empfindlichkeit liegt bei 0,008 g‰.

Die verschiedenen Reaktionen sind für die Hydroxylgruppe an C-7 spezifisch (CHARONNAT) (37) und werden dementsprechend von der Cholsäure und der Chenodeoxycholsäure gegeben, doch nehmen andere Untersucher an, daß auch die Lithocholsäure eine positive Reaktion gibt, während Cheno- und Deoxycholsäure negativ reagieren (BAUMGARTEL (6)).

Die Bestimmung der Deoxycholsäure ist ebenfalls möglich, und zwar nach der Methode von KAZIRO und SHIMADA (63, 77), die auf der Anwendung von Benzaldehyd in Anwesenheit von 75%iger Schwefelsäure, Erwärmen auf 50° und Zusatz von Eisessig nach Abkühlung beruht.

CAREY (21[bis]) hat kürzlich Chenodeoxycholsäure im Serum nachgewiesen. Er nimmt an, daß *Cholsäure und Chenodeoxycholsäure im Blut in ungefähr gleichen* Mengen vorkommen.

Biosynthese der Gallensäuren

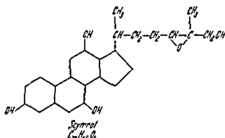
Bildung des Grundskelettes

Die Herkunft des Grundskelettes der Gallensäuren war schon vor 1940 der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, ohne daß das Problem aufgeklärt werden konnte. Durch BLOCH, BERG und RITTENBERG (17) wurde 1943 die biologische Umwandlung *von Cholesterin in Cholsäure nachgewiesen. Cholesterin, das mit Deuterium* ($^{2}_{1}H$) in der Seitenkette und im Ringsystem markiert war, wurde einem Hund mit einer Cholecystonephrostomie intravenös verabreicht, die Cholsäure des Harnes, die in reinem Zustand isoliert werden konnte, enthielt Deuterium. Damit war der *Beweis* dafür erbracht, daß Cholesterin in Gallensäuren umgewandelt werden kann. Die Untersuchungen von BERGSTROM, CHAIKOFF und ihren Schülern, die mit Hilfe von $^{14}_{6}C$-markiertem Cholesterin durchgeführt wurden, haben diesen Schluß bestätigt. *Das* ^{14}C 4 Cholesterin wird in saure Produkte umgewandelt, die durch die Galle ausgeschieden werden *(79, 81). BERGSTROM (7) hat bei der Ratte gezeigt,* daß 80% der Radioaktivität in der Cholsäure wiedergefunden werden, ein geringer Anteil auch in einer nicht identifizierten Gallensäure und 7% im Unverseifbaren. Er hat weiter hin die Cholsäure und die Chenodeoxycholsäure in ihrer mit Taurin *konjugierten* Form nachgewiesen (10). Analoge Versuche von EKDAHL (45) haben die Umwandlung von Cholesterin in Cholsäure und Deoxycholsäuren beim Kaninchen gezeigt. Im Gegensatz zur Ratte geschieht die Konjugation in diesem Falle mit Glycin.

Die Umwandlung von Cholesterin in Gallensäure erfordert eine *stereospezifische Transformation*. Die *Hydroxylgruppe an C-3 befindet sich beim Cholesterin in β*

wenn überhaupt bis zu 5% vor. Man muß indes bemerken, daß die Untersuchungen von WIGGINS mit Leichengalle ausgeführt wurden (außer in einem Fall) und Umwandlungen nach dem Tod eingetreten sein können.

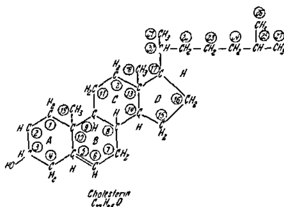
Man hat mit den Gallensäuren das *Scymnol* in Verbindung gebracht, das sich nicht von der Cholansäure ableitet. Die Verbindung kommt in der Galle gewisser Fische vor. Scymnol besitzt wie die Cholsäure drei Hydroxylgruppen an C-3, *7 und 12, trägt aber an seiner Seitenkette* eine primäre Alkoholgruppe und eine Sauerstoffbrücke zwischen den Kohlenstoffatomen 24, 25.



Bestimmung der Konstitution der Gallensäuren

Die Konstitutionsaufklärung der Gallensäuren war eine außerordentlich schwierige Aufgabe, die durch die Bemühungen der Schulen von WIELAND und WINDAUS gelöst wurde.

Die Verwandtschaft der Gallensäure mit dem Cholesterin hat WINDAUS (103) seit 1908 vermutet, aber erst zehn Jahre später gelang der Nachweis.



Cholesterin kann in vitro durch Eingriffe, die in Abb. 146 aufgezeigt sind, in Cholestan und Coprostan übergeführt werden. Die selektive Oxydation der Seitenkette des Coprostans nach WINDAUS und NEUKIRCHEN (106) führt zur Cholansäure, die WIELAND und WEIL (100) identifizieren konnten, die gleiche Säure kann durch Dehydratation und Reduktion der Gallensäuren erhalten und in Coprostan übergeführt werden (WIELAND und JACOBI (97).

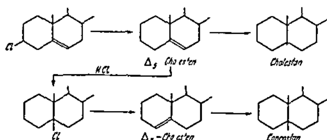


Abb. 146. *Die chemische Umwandlung von Cholesterin (Cholesterin-Chlorid) in Cholestan und Coprostan*

matographische Analyse zeigte, daß Verbindungen vorlagen, die mehr Hydroxylgruppen als die Lithocholsäure besaßen, und zwar handelte es sich zum größten Teil um eine Trioxycholansäure, die etwas weniger hydrophil war als die Cholsäure und um eine Dihydroxycholansäure.

Auch die intraperitoneale Injektion von Cholansäure führt zur Bildung von Säuren mit mehreren Hydroxylgruppen, die jedoch noch nicht identifiziert sind. Auch die markierte Chenodeoxycholsäure ist der Vorläufer ähnlicher Verbindungen, die nicht mit der Cholsäure identisch sind. Im Gegensatz dazu wird die Deoxycholsäure zu mehr als 50% in Cholsäure umgewandelt (11). In der Leber der Ratte kann ein Ferment nachgewiesen werden, das in der Lage ist, an C 7 eine Hydroxylgruppe einzuführen, vorausgesetzt, daß C 3 und C 12 bereits eine Hydroxylgruppe tragen (8). Beim Kaninchen findet diese Umwandlung nicht statt, es scheidet Deoxycholsäure unverändert aus (45).

Siperstein (80) zeigte unter Anwendung einer anderen Versuchstechnik, daß die Radioaktivität nach Injektion von markiertem Cholesterin bei der Ratte während der ersten sieben Stunden in der Taurolitho- und der Taurochenodeoxycholsäure aufzufinden ist. Später nimmt die spezifische Radioaktivität der Taurocholsäure laufend zu auf Kosten der beiden ersten Säuren, die deshalb als Vorläufer der Cholsäure angesehen werden können.

Wenn auch zwischen den Schlußfolgerungen dieser beiden Arbeitsgruppen noch eine gewisse Divergenz besteht, so scheint es doch bewiesen, daß die Gallensäuren schrittweise hydroxyliert werden und die Cholsäure das Endprodukt in der Bio*synthese dieser Verbindungen darstellt.*

Wie soll man diese Ergebnisse mit früheren Ergebnissen von Thannhauser (48, 49, 90) in Übereinstimmung bringen? Dieser Autor hatte bei einem Hund mit Gallenfistel die tägliche Ausscheidung der Gallensalze bestimmt (0,6—1,5 g). Die Größe der Ausscheidung wurde durch die Einschränkung des Nahrungscholesterins nicht beeinträchtigt, und die Menge der während des Versuches gebildeten Gallensalze (71 g) war größer als die Gesamtmenge des zugeführten und im Organismus vorhandenen Cholesterins (40 g). Auch die Zufuhr von Sterinen der Cholestangruppe beeinflußte *die Synthese der Gallensäuren nicht.* Unsere heutigen Kenntnisse können diese Tatsachen erklären. Das Cholesterin ist nicht nur exogener Herkunft, sondern wird laufend, von der Essigsäure ausgehend, gebildet; dieses endogene Cholesterin, das *Thannhauser nicht messen konnte, stand für die Synthese der Gallensäuren zur Verfügung.* Auch der zweite Teil des Versuches, der zeigt, daß ein Überschuß von Cholesterin nicht verwertet wird, läßt sich dadurch erklären, daß aus dem endogenen *Cholesterin bereits der Bedarf für die Gallensäurensynthese* vollständig gedeckt werden kann.

Eine andere Feststellung Thannhausers, daß die Abkömmlinge des Coprostans im Gegensatz zu den Cholestanderivaten die Ausscheidung der Gallensäuren beim Hund vermehren, hat noch keine befriedigende Erklärung gefunden. Es sei auch erwähnt, daß ein Isomeres des Cholesterins, das ^{14}C Epicholesterin oder α Cholesterin zu mehr als 90% in entsprechende gallensäureartige Verbindungen umgewandelt wird, die mit der Taurochenodeoxychol- und Taurocholsäure jedoch nicht identisch sind (56). Es ist möglich, daß weitere anomale Gallensäuren aus Abkömmlingen des Coprostans gebildet werden, mit den Methoden des Jahres 1927 konnten diese Verbindungen nicht von physiologischen getrennt werden.

12 Oxocholensäure (ein Derivat der Desoxycholsäure) → H_2O − CO_2 Dehydrogenierung mit Se en → Methylcholanthren

Abkömmlinge der Gallensäuren

SCHOENHEIMER (75) hat die Anwesenheit freier Gallensäuren in der Fistelgalle eines Kranken mit biliärer Cirrhose mitgeteilt Hier handelt es sich um eine Ausnahme denn die Carboxylgruppe der steroidartigen Säuren ist nahezu immer durch eine Amidbindung mit den Aminogruppen des Glycins oder des Taurins verbunden

Die Litho Deoxy und Chenodeoxycholsaure sind in gleicher Weise gebunden In der Galle werden aus den unloslichen Säuren durch Alkali wasserlosliche Salze ge bildet Die Pseudopeptidbildung welche der in der Hippursäure entspricht konnte ein Hinweis auf die Sprengung eines hypothetischen Heteroproteins sein in dem die Gallensäure die prosthetische Gruppe bilden wurde

Das Verhältnis $\frac{\text{glycinhaltige Säuren}}{\text{taurinhaltige Säuren}}$ liegt nach WIGGINS (102) bei der Hundegalle in der Großenordnung von 1 3 und bei der menschlichen Galle von 3 1 mit Variationen von 1 4 bis 10

Die *Choleinsauren* sind Komplexverbindungen der freien Deoxycholsaure mit anderen Kohlenwasserstoffen

Sie wurden 1885 von LATSCHINOFF aus der Galle isoliert und spater mit der Deoxycholsäure in Verbindung gebracht WIELAND und SORGE (99) unterwarfen eine Choleinsäure der Dehydratation im Vakuum und fanden tatsächlich die Deoxycholsäure aber auch eine geringe Menge Palmitin oder Stearinsäure Nachdem letztere nicht aus einer Sprengung des Deoxycholsäuremoleküls stammen können nimmt man an daß sie ein Bestandteil der untersuchten Verbindungen waren WIELAND hat ver mutet daß es sich um einen Komplex handelt der ein Molekul Fettsäure auf wenig stens acht Molekule Deoxycholsäure enthält Dieser Komplex der im Alkalischen loslich ist kann nur durch Dehydratation oder Oxydation zerstort werden Die Sub stanzen welche solche Komplexe bilden konnen sind zahlreich und stellen den acholischen Teil der Choleinsäuren dar Die Zahl der Deoxycholsäuremolekule die in solche Komplexe eintritt reicht von eins bis acht und entspricht der Koordina tionszahl KRATKY und GIACOMELLO untersuchten die Feinstruktur der Cholein säuren mit Röntgenstrahlen und zeigten daß die Deoxycholsäure Kanäle bildet in denen die Fettsäuren ausgerichtet sind Während auch die Apocholsäure (3 (α) 12 (α) D oxy $\Delta^{8,14}$-cholensäure) in der Lage ist ähnliche Komplexe zu bilden sind die an deren Abkömmlinge der Gallensäuren besonders die Tauro und Glycosäuren dazu nicht befähigt Es ist deshalb unwahrscheinlich daß die Choleinsäuren eine wesent liche physiologische Rolle in der Galle der Säugetiere spielen

Darstellung der Gallensäuren

Die Gallensäuren werden im allgemeinen aus der Plattnerschen Galle isoliert die man durch Alkoholextraktion einer mit Tierkohle behandelten Galle erhält zur

beteiligt Die Leberzellen wurden demnach die Gallensäuren synthetisieren und die Kupfferschen Zellen den enterohepatischen Kreislauf aufrechterhalten, indem sie die Gallensäuren dem Blut der Lebersinus, das aus der Vena porta kommt entnehmen

Beeinflussung der Gallensalzbildung

Es ist sicher, daß bei der Bildung der Gallensalze alimentäre Faktoren eine Rolle spielen nach HAWKINS und Mitarbeitern (58) führt Eiweißmangel zu einer Verringe rung der Bildung von Chol und Taurocholsaure, wird die Bildung von Gallensauren durch Caseinhydrolysate mit D,L Methionin und D,L Tryptophanzusatz aufrecht erhalten so erfolgt eine vorubergehende Steigerung nach Zufuhr weiterer essentieller Aminosauren

Andererseits unterdruckt das Cinchophen die Gallensäurensynthese beim Hund mit Gallenfistel, aber aufrechterhaltenem, enterohepatischem Kreislauf (3)

Kreislauf und physiologische Rolle der Gallensäuren

Durch die Gallenwege gelangen die konjugierten Gallensäuren in den Darm, durch das Pfortadersystem werden sie ruckresorbiert Sie erscheinen deshalb wieder in der Leber und werden durch die Galle von neuem ausgeschieden Dieser enterohepatische Kreislauf ist von SCHIFF im Jahre 1870 entdeckt worden Nachdem dieser Forscher festgestellt hatte, daß die Galle des Meerschweinchens keine Pettenkofersche Reak tion gibt, fuhrte er in den Darm dieses Tieres Rindergalle ein welche die Petten kofersche Reaktion gibt Daraufhin konnten mit der Pettenkoferschen Reaktion Gallensäuren in der Fistelgalle des Meerschweinchens nachgewiesen werden Sie waren also von der Darmschleimhaut resorbiert und durch die Leber wieder ausge schieden worden Dieser Kreislauf findet fortwährend statt, doch geht bei jeder Passage durch den Darm ein Teil der Gallensäuren verloren der von Bacterien abge baut und mit dem Stuhl ausgeschieden wird

Die Untersuchungen uber den enterohepatischen Kreislauf korperfremder Gallen säuren sind von IRVIN (62) wieder aufgenommen worden, der bei Versuchen am Schwein, dessen Galle normalerweise Hyocholsaure enthält, Cholsäure verwendete Neuerdings haben PORTMAN und MANN (72) gezeigt, daß Taurocholat, das mit ^{35}S markiert ist, vom Darm in großem Umfange ruckresorbiert und durch die Galle aus geschieden wird Im Ductus thoracicus konnte keine Radioaktivität nachgewiesen werden was beweist, daß das Taurocholat ausschließlich durch die Pfortader lauft Die gleichen Autoren haben außerdem beobachtet, daß die Menge der resorbierten Gallensäure fortwahrend abnimmt und eine Umwandlung in Dihydroxycholan säure stattfindet Die *Dauer des Kreislaufes* durfte acht Stunden betragen, und 10% der Gallensalze werden vermutlich bei jeder Passage ausgeschieden Es sei daran erinnert daß die Bindung zwischen Bilirubin und Gallensalzen im Darm dissoziiert und daß letztere unabhängig von den Farbstoffen ruckresorbiert werden Die Secretion von Gallensäuren wird durch Splenektomie erhoht, ebenso durch eine ganze Reihe von Choleretica wie Cholsaure, Dehydrocholsaure, Natriumoleat, Natriumoxy naphthoat und zahlreicher synthetischer Verbindungen Die Frage, ob die Gallen säuren auf das hepatobiliare Gebiet beschränkt bleiben, wird unterschiedlich beant wortet CHABROL (26) nimmt an, daß die Gallensalze im menschlichen Blut normaler weise weniger als 0,8 mg% betragen und Gallensauren, selbst wenn sie grammweise in den Kreislauf eingebracht werden, in wenigen Minuten daraus verschwinden (68) FRIEDMAN (54) schatzt die Menge der Gallensäure im menschlichen Serum dagegen

Tabelle 91 *Die wichtigsten Eigenschaften der Gallensauren*

	Kristallformen	Schmelzpunkt	Drehvermogen in Alkohol	pk	Mylius Reaktion	Fluorescenz Reaktion	Pettenkofer Reaktion
Lithocholsaure Molekulargewicht 376 56	Blattchen	185—186°	+ 230 7 +33 7(70)		0	+	0
Deoxycholsaure Molekulargewicht 392 56		172—173° 190° (38)	+ 49 6 bei 37° 48 75 (38)	6 58	0		0
Chenodeoxycholsaure Molekulargewicht 392 56	feine Nadeln	140°	+ 11 1				+
Cholsaure Molekulargewicht 408 56	Tetraeder mit 1 Mol Alkohol	196—198°	+ 31 bei 37°	6 40	+	+	+
Glycocholsaure Molekulargewicht 465 61	dunne Nadeln m 1 5 Mol H_2O	133 155 unter Zersetzung	+ 32 3	4 4			
Taurocholsaure Molekulargewicht 515 69	dunne Nadeln Buschel	125 unter Zersetzung	+ 38 8	1 4			

Tabelle 92 *Oberflachenspannung von Gallensalzlosungen* in dyn cm⁻¹ bei 18°

	Molare Konzentration	Oberflachenspannung
Wasser		72 8
Cholat	0 01	45
Glycocholat	0 006	42 8
Taurocholat	0 003	34 5
Galle		48

BLANQUET und TAYEAU (15 16) haben gezeigt daß die Zugabe geringer Mengen Serum zu einer Losung von Natriumcholat einen deutlichen Abfall der Oberflachenspannung hervorruft Werden großere Mengen Serum zugegeben so steigt die Oberflachenspannung wieder weitere Serumzugaben haben keinen wesentlichen Einfluß mehr (Abb 147)

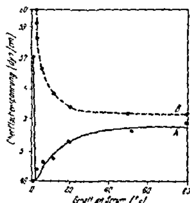


Abb 147 *Der Einfluß der Gallensalze auf die Oberflachenspannung* von Serum Wasser Gemischen Die Oberflachenspannungen von Gemischen aus Serum und Wasser (B) und aus Serum Wasser und Gallensalzen (A) als Funktion des Serumgehaltes des Gemisches (nach BLANQUET und TAYEAU (15))

beteiligt Die Leberzellen wurden demnach die Gallensauren synthetisieren und die Kupfferschen Zellen den enterohepatischen Kreislauf aufrechterhalten, indem sie die Gallensäuren dem Blut der Lebersinus, das aus der Vena porta kommt, entnehmen

Beeinflussung der Gallensalzbildung

Es ist sicher, daß bei der Bildung der Gallensalze alimentäre Faktoren eine Rolle spielen, nach HAWKINS und Mitarbeitern (58) fuhrt Eiweißmangel zu einer Verringerung der Bildung von Chol und Taurocholsaure, wird die Bildung von Gallensauren durch Caseinhydrolysate mit D,L Methionin- und D,L Tryptophanzusatz aufrecht erhalten, so erfolgt eine vorubergehende Steigerung nach Zufuhr weiterer essentieller Aminosauren

Andererseits unterdruckt das Cinchophen die Gallensäurensynthese beim Hund mit Gallenfistel, aber aufrechterhaltenem, enterohepatischem Kreislauf (3)

Kreislauf und physiologische Rolle der Gallensäuren

Durch die Gallenwege gelangen die konjugierten Gallensauren in den Darm, durch das Pfortadersystem werden sie ruckresorbiert Sie erscheinen deshalb wieder in der Leber und werden durch die Galle von neuem ausgeschieden Dieser enterohepatische Kreislauf ist von SCHIFF im Jahre 1870 entdeckt worden Nachdem dieser Forscher festgestellt hatte, daß die Galle des Meerschweinchens keine Pettenkofersche Reaktion gibt, fuhrte er in den Darm dieses Tieres Rindergalle ein, welche die Pettenkofersche Reaktion gibt Daraufhin konnten mit der Pettenkoferschen Reaktion Gallensäuren in der Fistelgalle des Meerschweinchens nachgewiesen werden Sie waren also von der Darmschleimhaut resorbiert und durch die Leber wieder ausgeschieden worden Dieser Kreislauf findet fortwährend statt, doch geht bei jeder Passage durch den Darm ein Teil der Gallensäuren verloren, der von Bacterien abgebaut und mit dem Stuhl ausgeschieden wird

Die Untersuchungen uber den enterohepatischen Kreislauf korperfremder Gallensauren sind von IRVIN (62) wieder aufgenommen worden, der bei Versuchen am Schwein, dessen Galle normalerweise Hyocholsaure enthält, Cholsäure verwendete Neuerdings haben PORTMAN und MANN (72) gezeigt, daß Taurocholat, das mit ^{35}S markiert ist, vom Darm in großem Umfange ruckresorbiert und durch die Galle ausgeschieden wird Im Ductus thoracicus konnte keine Radioaktivität nachgewiesen werden, was beweist, daß das Taurocholat ausschließlich durch die Pfortader läuft Die gleichen Autoren haben außerdem beobachtet, daß die Menge der resorbierten Gallensäure fortwahrend abnimmt und eine Umwandlung in Dihydroxycholansaure stattfindet Die *Dauer des Kreislaufes* durfte acht Stunden betragen, und 10% der Gallensalze werden vermutlich bei jeder Passage ausgeschieden Es sei daran erinnert, daß die Bindung zwischen Bilirubin und Gallensalzen im Darm dissoziiert und daß letztere unabhangig von den Farbstoffen ruckresorbiert werden Die Secretion von Gallensäuren wird durch Splenektomie erhoht, ebenso durch eine ganze Reihe von Choleretica, wie Cholsäure, Dehydrocholsaure, Natriumoleat, Natriumoxynaphthoat und zahlreicher synthetischer Verbindungen Die Frage, ob die Gallensauren auf das hepatobiliare Gebiet beschrankt bleiben, wird unterschiedlich beantwortet CHABROL (26) nimmt an, daß die Gallensalze im menschlichen Blut normalerweise weniger als 0,8 mg% betragen und Gallensäuren, selbst wenn sie grammweise in den Kreislauf eingebracht werden, in wenigen Minuten daraus verschwinden (68) FRIEDMAN (54) schatzt die Menge der Gallensaure im menschlichen Serum dagegen

Chemische Eigenschaften und Bestimmungsmethoden

Die *wichtigsten chemischen Eigenschaften* wurden bereits zusammen mit der chemischen Konstitution besprochen Diese sind, neben den individuellen, die Eigenschaften von Alkoholen und Säuren Wir haben gesehen, daß die Gallensäuren mit *Digitonin keine unlöslichen Komplexe* geben, da ihre Hydroxylgruppe an C-3 in α-Stellung steht Die für das Cholesterin charakteristische *Liebermann-Burchardsche Reaktion* ist auch mit Desoxycholsäure *positiv*, doch ist die entstehende Farbe braun rot Die Gallensäuren können zahlreiche Additionsverbindungen bilden So reagiert z B Cholsäure mit Essigsäureanhydrid, Äthyllactat, Jod und zahlreichen anderen Stoffen Die Glycocholsäure verbindet sich mit Triolein, Anilin und Nitrobenzol

Die Methoden, die für die Identifizierung und Bestimmung der Gallensäuren vorgeschlagen wurden, sind zahlreich Eine Extraktion muß der eigentlichen Bestimmung durch physikalische oder chemische Methoden immer vorausgehen J COTTET (41) hat diese Notwendigkeit genau untersucht

Die *Extraktionsmethoden* beruhen auf der Anwendung von mit Wasser mischbaren oder nicht mischbaren Lösungsmitteln, auf der Dialyse, auf der Fällung durch Neutralsalze (Ammonsulfat (69), Magnesiumsulfat) oder Metalle, wie Eisen (44), Blei und Quecksilber oder auf der einfachen Adsorption an Tierkohle mit darauffol gender Elution Die Trennung der unkonjugierten Gallensäuren ist durch die chromatographische Adsorption ihrer Methylester (108) oder ihrer farbigen Verbindungen mit ω Bromo-p methylazobenzol (78) möglich Durch Papierchromatographie (82), auf einer Säule mit umgekehrten Phasen (83), durch die Gegenstromverteilung von CRAIG (1) und durch die Anwendung von Ionenaustauschern (64) können sowohl freie als auch konjugierte Gallensäuren getrennt werden

Als *qualitativer Nachweis* der Gallensäuren dient die Farbreaktion, welche sie mit Antimontrichlorid (22) nach Zerreiben des Chromatographiepapieres geben Die Reaktion nach HAY beruht darauf, daß feinverteilte Schwefelblume, die auf die Oberfläche des Harns gestreut wird, untersinkt, diese Reaktion ist nur qualitativ und beruht auf der Veränderung der Mischungsfähigkeit und nicht auf einer Verringerung der Oberflächenspannung

Die *quantitative Bestimmung* geschieht mit Hilfe physikalischer Methoden wie Polarimetrie oder Messung der Oberflächenspannung In Isotopenversuchen wird die Radioaktivität der Gallensäuren durch Impulszählung oder Autoradiographie festgestellt (80)

Am häufigsten werden die chemischen Bestimmungsmethoden angewandt, sel tener die Isotopenverdünnungstechnik In manchen Fällen bestimmt man die durch Hydrolyse aus den konjugierten Gallensäuren erhaltenen Aminosäuren, entweder durch die gasometrische Methode von VAN SLYKE oder durch den Nachweis des Schwefels im Taurin Am gebräuchlichsten sind jedoch Farbreaktionen, die für die Cholsäure mehr oder weniger spezifisch sind

Bei der Myliusschen Reaktion führt der Zusatz von 0,1 n Jodlösung zu einer Färbung und einem mikroskopisch feinen, nadelförmigen Niederschlag

Unter der Einwirkung von Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid entsteht eine grüne Fluoreszenz, die quantitativ ausgewertet werden kann JOLLES hat entdeckt, daß Zusatz von Salzsäure und Rhamnose zu Cholsäure eine Rosafärbung ergibt mit darauffolgender grüner Fluoreszenz, die durch Äther verstärkt wird Die wichtigste Reaktion ist die von PETTENKOFER und ihre Varianten In Gegenwart einer starken

Unabhängig von ihrem Einfluß auf die Lipoproteine nehmen die Gallensalze auch an der *Veresterung des Cholesterins* teil, sie aktivieren die Cholesterinesterase des Pancreas im Darm. Auch bei der Cholesterinveresterung im Serum spielen sie eine Rolle. SPERRY (84) hat als erster festgestellt, daß der Gehalt an Cholesterinestern auf Kosten des freien Cholesterins laufend zunimmt, wenn man Serum bei 37° drei Tage lang in vitro inkubiert. Zusammen mit STOYANOFF (85) hat er später die Rolle des Natriumglycocholates, welches die Esterbildung des Cholesterins hemmt, genauer beschrieben. Bis zu einem bestimmten Gehalt ist die Hemmwirkung der Menge proportional. Bei sehr hohen Glycocholatkonzentrationen kommt es, wenigstens im menschlichen Serum, weder zu Hydrolyse noch zu Esterbildung. Beim Hund führt ein erhöhter Glycocholatspiegel zur Hydrolyse bereits gebildeter Ester. Im Serum ist also eine Cholesterinesterase vorhanden, welche die Esterbildung des Cholesterins katalysiert und die durch Gallensalze gehemmt wird. Dies konnte die starke Verringerung des Quotienten zwischen Cholesterinester und Gesamtcholesterin, die man häufig im Verlauf eines Verschlußikterus beobachtet, erklären (29). Gleicher Ansicht ist TAYEAU, der weiterhin annimmt, daß die an die Proteine gebundenen Gallensalze eine stärkere Hemmwirkung auf die Cholesterinesterase ausüben als die freien. Der Mechanismus dieser Hemmung ist komplex. TAYEAU glaubt, daß die Gallensalze den Dispersionsgrad des Cholesterins so beeinflussen, daß seine Fähigkeit zu reagieren verringert wird. Nach Meinung anderer Autoren werden die für die Esterbildung notwendigen Fettsäuren außer Kurs gesetzt. Diese Fragen sind noch nicht endgültig geklärt.

Zahlreiche andere physiologische und biochemische Rollen sind den Gallensalzen zugeschrieben worden. Sie regen die Gallensecretion an. CHABROL (25) hat gezeigt, daß Cholsäure, wenn sie in einer Dosis von 0,05 g/kg Körpergewicht zugeführt wird, beim Hund die stündliche Menge der Taurocholatausscheidung auf das Fünfzehnfache (von 40 auf 630 mg) und die des Cholesterins auf das Fünffache (von 2,4 mg auf 12 mg) ansteigen läßt. BARGETON (5) stellte fest, daß die choleretische Wirkung der Gallensalze eine einfache logarithmische Funktion der zugeführten Dosis ist. Die Werte der experimentell gefundenen Konstanten für die verschiedenen Gallensalze führen zu dem Schluß, daß die injizierten Substanzen sehr rasch in der Leber gebunden werden und ihre Konzentration im Lebergewebe die Höhe der Gallenausscheidung reguliert.

Die Gallensalze verstärken die antitoxische Fähigkeit der Leber gegenüber metallischen Giften, erhöhen die Oxydationsvorgänge und unterstützen das Drüsengewebe der Leber gegen toxische Einwirkungen und celluläre Störungen (Nekrose, Verfettung). Die Dehydrocholsäure begünstigt die Bildung der Schwefelsäureester (eine wichtige Entgiftungsfunktion) und beschleunigt die Bilirubinausscheidung (23).

Die Gallensalze besitzen auch eine peristaltische Wirkung (BRÜCKE (20)), die nicht nur auf den Darm, sondern ebenfalls auf die Blase und vielleicht sogar auf die Eileiter einwirkt.

Auf biochemischer Ebene scheinen die Gallensalze das Leberglykogen zu vermehren. Sie aktivieren die Nucleotidasen, die Xanthinoxydasen, die Citronensäuredehydrase, hemmen jedoch das Pepsin und die Phosphatasen aus Serum und Knochen.

bunden werden, Epimerisation der Hydroxylgruppe an C 3 und Verkürzung der Seitenkette. Einen der möglichen Mechanismen, durch welchen diese Umwandlungen stattfinden könnten, hat SCHOENHEIMER (76) beschrieben, der in vitro Cholesterin in Lithocholsäure übergeführt hat. Die Doppelbindung $\Delta^{5,6}$ verschiebt sich nach $\Delta^{4,5}$, wenn die Hydroxylgruppe zur Ketogruppe oxydiert wird. Die darauffolgende Reduktion der so gebildeten 3-Keto-$\Delta^{4,5}$-cholansäure greift an der Doppelbindung und der Ketogruppe an. Dabei entsteht eine Mischung von Isomeren, von denen ein Isomeres genau der Lithocholsäure entspricht. In der Abbildung 149 (nach BERGSTRÖM (11) sind diese Umwandlungen zusammengefaßt.

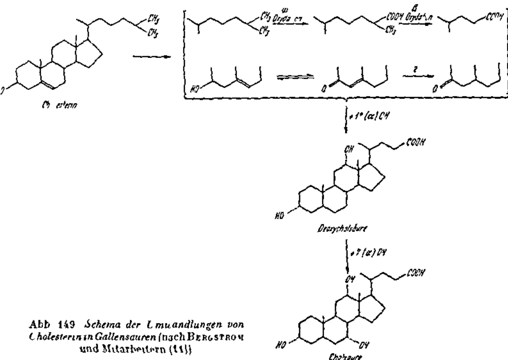


Abb. 149. *Schema der Umwandlungen von Cholesterin in Gallensäuren* (nach BERGSTRÖM und Mitarbeitern (11))

Nach THANNHAUSER wird die Ketoform im Verlauf des enterohepatischen Kreislaufes und zwar unter dem Einfluß von Bacterien im Darm, durchlaufen. Die Kürzung der Seitenkette kann experimentell durch die Ausatmung von $^{14}CO_2$ nach Zufuhr von an C 26 markiertem Cholesterin bewiesen werden, während nach Injektion von ^{14}C-4-Cholesterin keine Radioaktivität in der Atemluft festgestellt wird (CHAIKOFF und Mitarbeiter (35)).

Die Klärung der Frage, ob die Cholsäure ein Intermediarprodukt oder das Endprodukt der Biosynthese der Gallensäuren darstellt, wurde durch zwei verschiedene Methoden angegangen. Nach intraperitonealer Injektion von Lithocholsäure, die in der Carboxylgruppe markiert war (^{14}C-24-Lithocholsäure) zeigten BERGSTRÖM und seine Mitarbeiter (12), daß sich nach 24 Stunden die Radioaktivität in Wand und Lumen des Darmes befindet, bei Tieren, bei denen eine Gallenfistel angelegt war, um die Einwirkung der Darmbacterien auszuschließen, wurde die Radioaktivität einige Stunden nach der Injektion fast vollständig in der Galle wiedergefunden. Die chro-

Pathologische Physiologie der Gallensalze und ihre klinische Bedeutung

Die Gallensalze spielen bei gewissen pathologischen Zuständen eine wichtige Rolle im Stoffwechselgeschehen Im Verlauf von Verschluß oder Parenchymikterus sind die Gallensäuren eng mit dem Stoffwechsel des *Bilirubins* verbunden (S 804) Sie scheinen diesem Farbstoff im Blutserum seinen direkten Charakter zu verleihen, auch treten sie immer gleichzeitig mit dem Bilirubin im Harn auf (cholurische oder bilirubinurische Ikterusformen) Im Gegensatz dazu fehlen sie stets in Blut und Harn von Kranken mit hämolytischem Ikterus (acholurische oder stercobilinurische Ikterusformen) Selbst wenn man nicht annimmt, daß die Gallensalze auf das Verhalten des Bilirubins einen unmittelbaren Einfluß ausüben, muß man dennoch erkennen, daß zwischen der Anwesenheit von Gallensalzen, dem direkten Bilirubin des Serums und der Bilirubinurie eine direkte Beziehung besteht

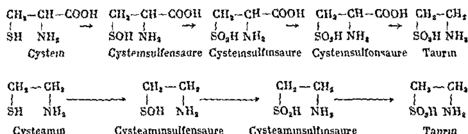
Einige der Beziehungen zwischen dem Cholesterin und den Gallensalzen wurden bereits beschrieben Weiterhin vermuten FRIEDMAN und seine Mitarbeiter (54) daß die Hypercholesterinämie sekundär durch Hypercholalämie entsteht, dem entspricht daß ROSENMAN (74) eine Anhäufung von Gallensäuren im Blut Nephrosekranker festgestellt hat Analoge Befunde wurden an Ratten erhoben, bei denen man durch ein antirenales Serum eine Nephrose erzeugte Weiterhin beschleunigt bei diesen Tieren die orale Zufuhr von Natriumcholat die Abnahme der Cholesterinämie, welche dem nach der Injektion des antirenalen Serums zunächst erhöhten Cholesterinspiegel folgt

Die *hämolysierende Wirkung* der Gallensalze ist seit langem bekannt und ihr Mechanismus teilweise aufgeklärt Vermutlich verbinden sich die Gallensalze mit den proteinartigen Bestandteilen des Zellstromas und zerstören sie dadurch Wie kann man jedoch erklären daß bei ikterischen Patienten, deren Serum Gallensalze enthält, keine Hämolyse auftritt? LECOMTE DU NOÜY nahm an, daß die Gallensalze von den Serumproteinen adsorbiert werden, aber TAYEAU (89) hat gezeigt, daß die Menge der Gallensalze, die ein normales Serum binden kann (2,5—3 5 mg%) geringer ist als diejenige, die im Serum mancher ikterischer Patienten vorkommt Er erklärt die Abwesenheit der hämolytischen Wirkung durch die Annahme, daß die Gallensalze sich mit den Proteinen verbinden und die Stellen einnehmen die in den Lipoproteinen normalerweise von den Lipoiden besetzt sind (88) TAYEAU (86) hat tatsächlich festgestellt daß man aus ikterischem Serum, das reich an Gallensalzen ist, einen großen Teil der Lipoide mit Äther ausschütteln kann was bei normalem Serum nicht der Fall ist (CHARONNAT (36) hat einen Koeffizienten der Ätherextrahierbarkeit vorgeschlagen) Zusätzlich zu dieser an sich ausreichenden Erklärung hat man angenommen, daß die Lipoide und das Cholesterin, die im Serum von Gelbsüchtigen häufig vermehrt sind, eine antihämolytische Wirkung ausüben In neuerer Zeit hat CHARBONNIER gezeigt, daß das Bilirubin der Zerstörung der Erythrocyten durch die Gallensalze entgegenwirkt Nach diesem Autor handelt es sich nur um einen Sonderfall eines allgemeinen Antagonismus zwischen Gallensalzen und Bilirubin, der unter zahlreichen anderen Bedingungen ebenfalls beobachtet werden kann (DEYSSON und CHARBONNIER (43))

Konjugation der Gallensäuren

Die Konjugation der freien Gallensäuren, die aus dem Cholesterin gebildet wurden, geschieht durch Amidbindung mit Glycin, das im Körper im Überschuß vorhanden ist, oder mit Taurin, das entsteht, wenn freie Gallensäuren auftreten Durch vermehrte Zufuhr von Cholsäure kann beim Tier ein Mangel an Cystein und Methionin den physiologischen Vorläufern des Taurins, erzeugt werden

VIRTUE und DOSTER (92) haben gezeigt, daß Cystin und Cystein beim Hund in Taurin und Taurocholsäure umgewandelt werden, das gleiche gilt von der Cysteinsulfinsäure, von der Cysteinsäure (94) und vom Cysteamin (93) Beim Menschen mit Gallendrainage hat ELDJARN (47) gefunden, daß die Radioaktivität von ^{35}S markiertem Cysteamin zu 64% im Taurin aufgefunden wird Die Reaktionen, welche die Bildung von Taurin erklären lassen sich folgendermaßen zusammenfassen



Der Mechanismus der Konjugation der Gallensäuren ist erst teilweise erforscht Nach BERGSTRÖM und GLOOR (9) kann sie in Homogenaten aus menschlicher Leber in vitro erfolgen BREMER (18) hat durch Inkubation von Glycin oder Taurin mit Lebermicrosomen in Anwesenheit des zellfreien Überstehenden des Homogenats die Tatsache bestätigt Er konnte weiterhin zeigen (19), daß das Überstehende durch Coenzym A und ATP ersetzt werden kann und hat die Existenz eines Zwischenproduktes, Cholyl CoA bei der Bildung der Amidbindung angenommen SIPERSTEIN und MURRAY (81[bis]) haben diese Annahme
Cholyl CoA bewiesen Die Ergebnisse
keit der Bildung einer Amidbindung
endgültige Oxydation der Schwefelverbindung zu Taurin würde dann zu einem Zeitpunkt stattfinden, in dem die Verbindung mit der Cholsäure bereits besteht

Bildungsort der Gallensäuren

Der hepatische Ursprung der Gallensäuren dürfte außer Zweifel stehen MINKOWSKI und NAUNYN haben bewiesen daß nach Exstirpation der Leber die Gallensäuren nicht im Kreislauf erscheinen, wie dies der Fall sein müßte, wenn die Leber nur eine Ausscheidungsrolle hätte WHIPPLE und HOOPER haben festgestellt, daß nach der Herstellung einer
die
hab
Lebergifte, wie Tetrachlorkohlenstoff, gehemmt wird

Bezüglich der Rolle, welche die Kupfferschen Zellen einerseits und die Leberzellen andererseits spielen, ist das Problem noch nicht restlos gelöst, vermutlich sind beide

aber erst, wenn man den Gallensalzspiegel mit dem Spiegel der Farbstoffe und Lipoide vergleicht, auch ist es notwendig, die Bestimmungen in gewissen Zeitabständen während der Krankheit zu wiederholen, um Verlaufskurven zu gewinnen

Es sei daran erinnert, daß durch die Phosphorvanillinreaktion (S 706) eine Cholalämie normalerweise nicht festgestellt werden kann und der Gehalt des Serums an indirektem Bilirubin dabei 0 2—0,5 mg% nicht überschreitet In der Choledochusgalle liegt der Spiegel des Bilirubins welches nun direkt ist, zwischen 50 und 200 mg%, der der Gallensauren zwischen 300 und 500 mg%

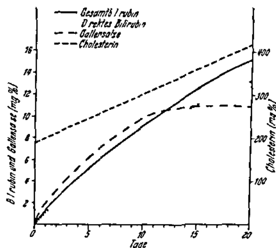


Abb 150 *Das Verhalten von Bilirubin Gallensalzen und Cholesterin bei Verschlußikterus durch Pancreaskopfcarcinom* (nach FALLOT (50))

Der *Verschlußikterus* wird durch den Übertritt von Lebergalle in den Kreislauf charakterisiert Beim Pancreaskopfcarcinom gelangt überhaupt keine Galle mehr in den Darm das direkte Bilirubin und die Gesamtlipoide im Blut steigen fortlaufend an während die Gallensäuren rasch ein Maximum erreichen das zwischen 8 0 und 12 0 mg % liegt (Abb 150) So besteht ein starkes Mißverhältnis zwischen dem geringen Gallensäuregehalt des Blutes und der großen normalerweise in der Galle ausgeschiedenen Menge (Tab 93) Kommt dieses Verhalten wirklich durch eine Insuffizienz der Leber zu stande? Vor allem zu Beginn eines Verschlußikterus scheint dies nicht der Fall zu sein Die Gallensalze häufen sich in den Leberkanälchen der Gallenblase und dem erweiterten Choledochus an und gelangen nur zu einem kleinen Teil in den Kreislauf Galle, die man im Verlauf einer Drainage erhält, zeigt einen Gallensäuregehalt, der höher als der normale ist (Tab 94) Entsprechende experimentelle Befunde hat CHABROL (32) erhalten Nach Choledochusligatur nehmen die Gallensalze vor allem in der Leber zu in sehr geringem Maße auch in gewissen Organen wie dem Pancreas der Milz, den Nieren den Lungen, dem Herzen und der Muskulatur Bei langdauernder chirurgischer Drainage nimmt der Gallensalzgehalt der Galle laufend ab Zur Erklärung dieser Tatsache sind mehrere Hypothesen herangezogen worden Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes mit Verlust der Gallensalze auf Lymph und Blutwegen sekundäre Schädigung der Leberzelle, Verringerung der Biosynthese der Gallensalze durch die Carcinomkachexie An all diesen Hypothesen ist etwas Wahres Besonders in Fällen nicht carcinomatöser Verschlüsse (bei Pancreatitiden) bleibt die Menge der durch die Drainage ausgeschiedenen Gallensalze solange erhöht, als der Kranke seinen guten Allgemeinzustand aufrechterhalten kann

Bei Cholelithiasis mit Ikterus ist die Cholalämie weniger deutlich als bei vollständigen Verschlüssen durch neoplastische Kompressionen, außer in den verhältnismäßig seltenen Fällen mit in den Choledochus eingeklemmtem Stein Wenn die Lithiasis durch eine Cholangitis kompliziert wird, zeigt die Cholesterinämie die Tendenz abzufallen, während die Cholalämie bestehen bleibt und immer den Schwankungen des Ikterus folgt

auf 5 3 mg % ± 0 26 Gewisse Organe des Hundes enthalten nach COTTET (41) Gallensäuren Vor allem die Leber dann Lunge Muskel Niere und Pancreas in der Reihenfolge ihrer Konzentration die Nebenniere enthält überhaupt keine Gallensäure im Gegensatz zum Gelbkörper des Rinderovars (CHARONNAT) BARIETY (4) hat Organe mit stark verdünnten Lösungen (1 5000) von Gallensalzen inkubiert und gezeigt daß nur die Leber meßbare Mengen verwertet Außer im Chymus des Dünndarms findet man selbst im Verlauf eines Retentionsikterus Gallensalze weder im Liquor cerebrospinalis noch im Pancreassaft

Die wesentliche physiologische Rolle der Gallensalze ist die *Sicherung der Lipolyse* im Darm Dort wirken sie gemeinsam mit der Lipase des Pancreassaftes wie dies bereits CLAUDE BERNARD gezeigt hat Beim Kaninchen mündet der Ductus pancreaticus 10 cm unterhalb des Choledochus in den Darm, die Fettröpfchen des Darmes zwischen den Mündungen der beiden Kanäle sind nach fettreicher Kost niemals durchscheinend Das gleiche gilt wenn man den Choledochus unterhalb des Pancreaticus einpflanzt Die Lipolyse beginnt also nur wenn Galle und Pancreassaft zusammenkommen Die Gallensäuren begünstigen die Emulsion der Fettröpfchen durch Verringerung der Oberflächenspannung an den Grenzflächen zwischen Wasser und Fett Damit erhöht sich die Angriffsfläche der Fette erheblich Weiterhin besitzen die Gallensäuren eine hydrotrope Wirkung d h , sie bringen die Fettsäuren in Lösung ebenso die Erdalkaliseifen und das Cholesterin Sind diese Verbindungen in Lösung gegangen so begünstigen sie ihrerseits die Emulsionsbildung durch ihre eigene Wirkung auf die Oberflächenspannung Die Gallensalze und besonders die Cholate sind auch spezifische Aktivatoren der Pancreaslipase die in ihrer Abwesenheit fast wirkungslos ist Ebenso ist ihre aktivierende Wirkung auf die Magenlipase eindeutig dagegen wirken sie nicht auf das fetthydrolysierende Ferment des Darmes Diese Eigenschaften der Gallensalze zeigen ihre essentielle Rolle bei der Fettresorption Es scheint indes unwahrscheinlich daß die Fettsäuren die Schleimhaut in Komplexen mit den Gallensalzen (Choleinsäure) durchwandern da diese Komplexe für die Schleimhaut zu sauer wären Mit FRAZER (53) muß man annehmen daß die Fette dann resorbiert werden wenn Gallensäuren freie Fettsäuren Mono und Diglyceride im Lumen des Darmes vorliegen

Die Gallensalze nehmen am Stoffwechsel der Lipoide aktiv teil, sie begünstigen nicht nur ihre intestinale Verdauung sondern beteiligen sich auch an ihren Umwandlungen im Bereich der Leber und des Blutes MACHEBOEUF hat die Hypothese aufgestellt daß die Gallensalze an der Bildung der *Lipoproteine* (cenapses lipidoprotéidiques) mitwirken Die Lipoide aus der Verdauung vereinigen sich mit den Proteinen und den Gallensalzen der Leber zu labilen Assoziaten, die, ehe sie in den Kreislauf gelangen sich durch Eliminierung der Gallensalze stabilisieren MACHEBOEUF hat in vitro solche Assoziate dargestellt indem er Proteine Fettsäuren und Gallensalze mischte die Gallensalze vertrieb er durch Dialyse und ein echtes lösliches Lipoprotein blieb zurück (67) Umgekehrt hat CHARONNAT (36) gezeigt daß der Zusatz von Natriumcholat zu normalem Serum zu einer vollständigen Verdrängung des Cholesterins aus seiner Bindung an Eiweiß führt Dadurch wird das Cholesterin ätherextrahierbar ohne vorhergehende Einwirkung von Alkohol oder anderen die Lipoide aus den Lipoproteinen freisetzenden Substanzen Im Gegensatz zum Cholesterin werden die Phosphatide des normalen Serums nicht durch Gallensalze verdrängt (87) BLANQUET und TAYEAU (88) haben gezeigt, daß lipoidfrei gemachte Seren an ihren Proteinen viel mehr Gallensalze binden können als normale

Diagnose bestimmen, die allein durch die Biopsie und manchmal durch Cholecystotomie mit anschließender Cholangiographie gesichert werden kann. Im Vorübergehen sei bemerkt, daß ein Eingriff nur ein geringes Risiko darstellt, solange Hypercholesterinämie und Cholalämie bestehen. Im übrigen klingt der Ikterus in den meisten Fällen nach mehreren Wochen oder Monaten von selbst ab und wie bei der normal verlaufenden Hepatitis geht der Rückgang der Cholalämie dem Verschwinden der Farbstoffe voraus.

Tabelle 95. *Gehalt des Blutes an Gallensäuren und Cholesterin bei Ikterus gravis und nicht biliären Lebercirrhosen sowie bei Verschlußikterus* (nach CHABROL (26))

Icterus gravis und Cirrhosen (außer biliären Formen)		Icterus durch Verschluß des Choledochus	
Gallensäuren mg%	Cholesterin mg%	Gallensäuren mg%	Cholesterin mg%
2,40	71	6,4	166
0	68	6,4	18
Spuren	83	8,8	187
0	78	9,6	300
0	46	5,6	300
4,8	166	11,0	350
Spuren	88	3,2	300
Spuren	83	2,4	250
Spuren	50	7,2	200
Spuren	50	9,6	250
0	93	8,8	214
Spuren	115	9,6	300
Spuren	68	10,4	300

Der Rückgang der Gallensalze, den wir bis jetzt als ein Vorzeichen der Heilung des infektiösen Ikterus geschildert haben, hat bei der Entwicklung des *Ikterus gravis* und der posthepatitischen Cirrhose eine völlig andere Bedeutung. In solchen Fällen wird die Prognose äußerst schlecht. Der Rückgang der Cholalämie wird von einem Verschwinden der Gallensäuren aus dem Harn und einem Abfall der Blutlipoide sowie einer wesentlichen Erhöhung des indirekten Bilirubins begleitet (Abb. 152). Gewöhnlich kommt es wenig später zum Tod im Coma hepaticum.

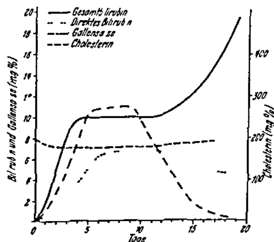


Abb. 152. *Das Verhalten von Bilirubin, Gallensalzen und Cholesterin bei Ikterus gravis* (nach FALLOT (50))

Im Verlauf ikterigener Septikämien und ikterohämorrhagischer Spirochätosen fehlt die Cholalämie in der Regel. Wie beim schweren Virusikterus steht dieser Abwesenheit ein stark erhöhter Gehalt an

auf 5 3 mg % ± 0 26 Gewisse Organe des Hundes enthalten nach COTTET (41) Gallensauren Vor allem die Leber dann Lunge Muskel Niere und Pancreas in der Reihenfolge ihrer Konzentration, die Nebenniere enthält überhaupt keine Gallensaure im Gegensatz zum Gelbkorper des Rinderovars (CHARONNAT) BARIETY (4) hat Organe mit stark verdunnten Losungen (1 5000) von Gallensalzen inkubiert und gezeigt daß nur die Leber meßbare Mengen verwertet Außer im Chymus des Dunndarms findet man selbst im Verlauf eines Retentionsikterus Gallensalze weder im Liquor cerebrospinalis noch im Pancreassaft

Die wesentliche physiologische Rolle der Gallensalze ist die *Sicherung der Lipolyse* im Darm Dort wirken sie gemeinsam mit der Lipase des Pancreassaftes, wie dies bereits CLAUDE BERNARD gezeigt hat Beim Kaninchen mundet der Ductus pancreaticus 10 cm unterhalb des Choledochus in den Darm die Fettropfchen des Darmes zwischen den Mundungen der beiden Kanäle sind nach fettreicher Kost niemals durchscheinend Das gleiche gilt wenn man den Choledochus unterhalb des Pancreaticus einpflanzt Die Lipolyse beginnt also nur wenn Galle und Pancreassaft zusammenkommen Die Gallensauren begunstigen die Emulsion der Fettropfchen durch Verringerung der Oberflachenspannung an den Grenzflachen zwischen Wasser und Fett Damit erhoht sich die Angriffsflache der Fette erheblich Weiterhin besitzen die Gallensauren eine hydrotrope Wirkung d h , sie bringen die Fettsäuren in Losung ebenso die Erdalkaliseifen und das Cholesterin Sind diese Verbindungen in Losung gegangen so begunstigen sie ihrerseits die Emulsionsbildung durch ihre eigene Wirkung auf die Oberflachenspannung Die Gallensalze und besonders die Cholate sind auch spezifische Aktivatoren der Pancreaslipase die in ihrer Abwesenheit fast wirkungslos ist Ebenso ist ihre aktivierende Wirkung auf die Magenlipase eindeutig dagegen wirken sie nicht auf das fetthydrolysierende Ferment des Darmes Diese Eigenschaften der Gallensalze zeigen ihre essentielle Rolle bei der Fettresorption Es scheint indes unwahrscheinlich daß die Fettsauren die Schleimhaut in Komplexen mit den Gallensalzen (Choleinsaure) durchwandern da diese Komplexe fur die Schleimhaut zu sauer wären Mit FRAZER (53) muß man annehmen daß die Fette dann resorbiert werden wenn Gallensauren freie Fettsauren Mono und Diglyceride im Lumen des Darmes vorliegen

Die Gallensalze nehmen am Stoffwechsel der Lipoide aktiv teil sie begunstigen nicht nur ihre intestinale Verdauung sondern beteiligen sich auch an ihren Umwandlungen im Bereich der Leber und des Blutes MACHEBOEUF hat die Hypothese aufgestellt daß die Gallensalze an der Bildung der *Lipoproteine* (*cénapses lipidoprotéidiques*) mitwirken Die Lipoide aus der Verdauung vereinigen sich mit den Proteinen und den Gallensalzen der Leber zu labilen Assoziaten die ehe sie in den Kreislauf gelangen sich durch Eliminierung der Gallensalze stabilisieren MACHEBOEUF hat in vitro solche Assoziate dargestellt indem er Proteine Fettsäuren und Gallensalze mischte die Gallensalze vertrieb er durch Dialyse und ein echtes losliches Lipoprotein blieb zuruck (67) Umgekehrt hat CHARONNAT (36) gezeigt daß der Zusatz von Natriumcholat zu normalem Serum zu einer vollständigen Verdrangung des Cholesterins aus seiner Bindung an Eiweiß führt Dadurch wird das Cholesterin ätherextrahierbar ohne vorhergehende Einwirkung von Alkohol oder anderen die Lipoide aus den Lipoproteinen freisetzend n Substanzen Im Gegensatz zum Cholesterin werden die Phosphatide des normalen Serums nicht durch Gallensalze verdrängt (87) BLANQUET und TAYEAU (88) haben gezeigt, daß lipoidfrei gemachte Seren an ihren Proteinen viel mehr Gallensalze binden konnen als normal

Literaturverzeichnis

1 AHRENS, E H, und CRAIG, L C J Biol Chem 195 (1952), 763 — 2 ANDREWS E, SCHOENHEIMER, R, und HRDINA, L Proc Soc Exper Biol Med 28 (1931), 947, 29 (1932), 28 — 3 ANNEGERS, J H Zitiert nach FREEMAN, S · Ann Rev Physiol 8 (1946) 169 — 4 BARIETY, M Des sels biliaires Méthodes de caractérisation Etude Physio clinique Thèse Med Paris 1927 — 5 BARGETON, D 17 Internationaler Kongreß fur Physiologie,

LEHNARTZ Physiologische Chemie Die Stoffe Berlin, Göttingen, Heidelberg 1951 — 21bis CAREY J B jr Science 123 (1956), 892 — 22 CAREY, J B, und BLOCH H S J Laborat Clin Med 44 (1954), 486 — 23 CARRATALA, R Rev méd municip (1947) Zitiert nach Arch mal profess méd 11 (1950), 101 — 24 CHABROL, E Les Ictères Paris 1932 — 25 CHABROL, E Bull Soc thérapeutique Séance solennelle du 18 oct Paris 1934 — 26 CHABROL, E Presse méd 88, 89 (1940), 897 — … 28 CHABROL, E

Abbau der Gallensäuren

Es ist gelegentlich angegeben worden daß die Gallensäuren auf Grund ihrer Verwandtschaft mit den Steroiden in gewisse Hormone umgewandelt werden konnten Heute scheint es nachgewiesen, daß nahezu die Gesamtheit aller Gallensauren die nicht mehr in den enterohepatischen Kreislauf zuruckkehren im Darm abgebaut werden *Eine tiefgreifende Zerstorung des Moleküls findet jedoch nicht statt*, nach Zufuhr von ^{14}C markierten Gallensauren wird kein $^{14}CO_2$ ausgeatmet

LINDSTEDT und NORMAN (66) haben festgestellt, daß bei der Ratte nahezu die Gesamtheit der Radioaktivität im Stuhl erscheint, wenn man Gallensauren, die an C 24 markiert sind, intraperitoneal injiziert, die Konzentration bei der Ausscheidung gestattet die Bestimmung der Halbwertszeit dieser Verbindung *zu 2 bis 3 Tagen* Die Taurocholsäure, die immer in der Galle vorliegt, wird im Stuhl nicht wieder aufgefunden, sie unterliegt zwei Umwandlungen Hydrolyse der Amidbindung und Modifikation der freigesetzten Cholsaure Beim Kaninchen das Cholesterin in Chol und Desoxycholsaure umwandelt die mit Glycin konjugiert werden konnen, findet man im Stuhl weder Glycocholsäure noch Glycodeoxycholsäure, jedoch sterolartige Verbindungen die noch nicht identifiziert werden konnten (46)

Diese Umwandlungen erfolgen unter dem *Einfluß der Darmflora*, NORMAN (71) hat nachgewiesen, daß bei Ratten denen Terramycin oder Sulfitalyl, ein Sulfonamid, zugefuhrt wurde, der großte Teil der markierten Gallensauren in den Faeces als Taurocholsäure (75—95%) Glycocholsaure (2—10%) und Cholsaure (1—15%) wieder gefunden werden Dies beweist daß Zerstorung oder Hemmung der Darmbacterien durch Antibiotica die Hydrolyse und Umwandlung der Gallensäuren wie sie normaler weise in Anwesenheit von Darmbacterien beobachtet werden, verhindern

Schon fruher hatten HUGHES und SCHMIDT die Rolle der Darmbacterien im Abbau der Gallensauren bewiesen Nach HUGHES (61) soll die Umwandlung der Cholsaure im Coecum geschehen Beim Versuchstier findet keine Zerstorung der Cholsaure statt wenn das Coecum entfernt wird, 93% der Cholsäure, die direkt ins Coecum injiziert wird verschwindet in 24 Stunden aus dem Organismus Inkubation von Cholsäure in Gegenwart von Coecumschleimhaut fuhrt zur Zerstorung der Säure

Streptococcus alkaligenes nachgewiesen In neuerer Zeit haben GRUBB und NORMAN gewisse Stämme von Clostridien und Enterococcen isoliert, die die Fahigkeit haben, die konjugierten Gallensäuren zu hydrolysieren

Die Gallensäuren, die den enterohepatischen Kreislauf verlassen, werden also durch bestimmte Bacterien hydrolysiert und die freien Säuren werden im Coecum in *ketonartige Abkommlinge* umgewandelt, die ihrerseits mit dem Stuhl ausgeschieden werden Der heutige Stand unserer Kenntnisse gestattet keine Entscheidung daruber, ob diese Produkte des Gallensäureabbaues eine physiologische Rolle spielen oder einfache Ausscheidungsprodukte ohne biologischen Wert sind

Es bleibt die Rolle der Gallensalze bei der Bildung von *Gallensteinen* zu erläutern. Nach der Lehre von BOUCHARD bewirken die Gallensäuren zusammen mit den Fettsäuren, daß das Cholesterin in Lösung gehalten wird, ihr Mangel führt zur Ausfällung dieses Steroids. CHAUFFARD hat diese Theorie wieder aufgenommen und fortentwickelt (39). Er nahm an, daß die Leber von Patienten mit Gallensteinen unfähig ist, Cholesterin in Gallensäuren umzuwandeln. Dies würde die Verringerung des Verhältnisses $\frac{\text{Gallensalze}}{\text{Cholesterin}}$ erklären und die Tatsache, daß Cholesterin in der Gallenblase nicht in Lösung bleibt. ASCHOFF hat vor allem eine selektive Resorption der Gallensalze in der Umgebung der Gallenblase für die Erklärung der Bildung großer solitärer Steine herangezogen. ANDREWS und seine Mitarbeiter (2) haben gefunden, daß das Verhältnis $\frac{\text{Gallensalze}}{\text{Cholesterin}}$ in der Galle von Steinträgern, die im Verlauf chirurgischer Interventionen gesammelt wurde, im Mittel 3,4 beträgt und haben ihre Ergebnisse mit denen von NEWMAN verglichen, der in der autoptisch gesammelten Galle von Personen ohne Steine ein Verhältnis von 16 fand. CHABROL und seine Mitarbeiter (34) erkennen diese Werte nicht an. Sie haben in 300 Sondengallen Verhältnisse zwischen 3,1 und 9,3 bei Normalen und zwischen 3,6 und 7,8 bei Steinträgern gefunden. Diese Ergebnisse sind durch in vitro Versuche erhärtet. Um eine geringe Menge Cholesterin aufzulösen, werden sehr konzentrierte Lösungen von Gallensalzen benötigt, da die Löslichkeit des Cholesterin dem Quadrat der Gallensalzkonzentration proportional ist. Endlich können Gallen mit gleichgroßem Gehalt an Gallensalzen verschieden große Mengen Cholesterin auflösen; in der Galle kommen also auch noch andere Faktoren vor, die in der Lage sind, das Steroid löslich zu machen. So dürfte die Annahme verfrüht sein, daß die Gallensalze eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Cholelithiasis spielen. Es scheint wahrscheinlich, daß das Cholesterin und die Gallensalze der Störung des kolloidalen Gleichgewichtes, die in der Galle von Steinkranken häufig ist, zwar unterworfen sind, sie aber nicht durch ihren Mangel oder Überschuß hervorrufen (CHABROL (28)).

Weiterhin ist bei der Betrachtung der pathologischen Physiologie des Stoffwechsels der Gallensäuren zu beachten, daß im Verlauf von Verschlußikterus die fettlöslichen Vitamine aus dem Darm nicht mehr resorbiert werden, wodurch es zu ernsten Mangelzuständen kommen kann; so führt der Vitamin K Mangel bei Patienten mit Verschlußikterus zu diffusen Blutungen. Früher konnten solche Blutungen chirurgische Eingriffe an den Gallenwegen in Frage stellen, heute werden sie durch die parenterale Zufuhr von Vitamin K korrigiert. Vitamin D Mangel ist vielleicht die Ursache der Skelettentkalkungen, die bei Ikteruskranken beobachtet werden, deren Krankheit sich über Monate oder Jahre hinzieht.

Im Verlauf langdauernder Ikterusformen können die Gallensalze Nierenveränderungen hervorrufen, die durch eine fettige Degeneration der Zellen und eine Pigmentierung der Epithelien der Tubuli contorti charakterisiert sind. Man hat den Gallensalzen auch eine verlangsamende Wirkung auf das Herz zugeschrieben, darf sie deshalb jedoch kaum als „Digitalis des gesunden Herzens" ansprechen.

Das Interesse der Untersuchungen über Gallensalze erstreckt sich jedoch nicht ausschließlich auf die pathologische Physiologie. Ihre Bestimmung im Blutserum soll den Kliniker in diagnostischen und prognostischen Problemen bei Krankheiten der Leber orientieren. Vor allem CHABROL und seiner Schule verdanken wir wichtige Beiträge über diesen Abschnitt der Pathologie der Leber (14, 24, 27, 30). Schlüsse, welche man aus der Bestimmung der Gallensalze zieht, erhalten ihren vollen Wert



Tabelle 94 *Gehalt der Blasengalle an Gallensäure und Cholesterin bei Patienten mit Verschlußikterus und bei nichtikterischen Personen* (mg %)

	Cholesterin	Gallensäuren
Personen ohne Ikterus	166	280
	64	500
	93	800
	115	1200
	375	10?5
	96	1600
Personen mit Ikterus	500	7000
	187	4800
	300	8000
	55	?400
	55	4800
	55	180
	166	3?00
	45	800
	45	3200
	256	1200
	115	520
	18	3200
	107	180
	58	1800

Auch bei der *Hepatitis* zeigen die Gallensäuren im Blut ein typisches Verhalten in 50% der Fälle ist der Gallensalzgehalt des Blutes ebenso frühzeitig und stark erhöht wie bei Verschlüssen durch Carcinome verglichen mit dem Verhalten der Lipoide und Gallenfarbstoffe ist die Erhöhung sogar relativ stärker CHABROL und BLANCHON (14) haben schon früher darauf hingewiesen daß dieses Verhalten welches indes nur während der ersten zwei oder drei Krankheitswochen beobachtet wird den infektiösen Ikterus (Hepatitis) abzugrenzen gestattet (Abb 151) Im weiteren Verlauf nimmt der Gehalt an Gallensalzen ab noch bevor die Gelbsucht verschwindet Dies ist der Augenblick in dem die Bilirubinurie von der Urobilinurie abgelöst und die Hay'sche Reaktion im Harn negativ wird

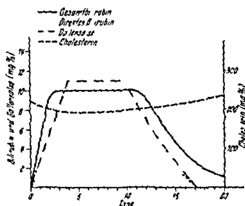
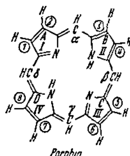


Abb 151 *Das Verhalten von Bilirubin Gallensalzen und Cholesterin bei gutartigem Verlauf einer Hepatitis* (nach FALLOT (50))

Unter bestimmten allerdings seltenen Umständen erinnert das Verhalten der Gallensäuren bei der Hepatitis an das bei mechanischem Verschluß der Gallenwege dies ist der Fall wenn der Ikterus lang anhält Dann müssen die klinischen Unterschiede und insbesondere die Abwesenheit einer Lebervergrößerung die

Wenn der Tetrapyrrolring durch Zwischenschaltung einer vierten Methinbrücke geschlossen wird, entsteht ein Porphyrinfarbstoff, dessen Formelskelett das *Porphin* darstellt.


Porphin

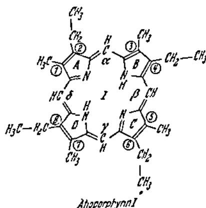
Die vier Pyrrolkerne werden entweder von I—IV numeriert (H. FISCHER und ORTH (57)) oder durch die Buchstaben A, B, C, D gekennzeichnet (WITTENBERG und SHEMIN (208)). Die Buchstaben β und β der Pyrrolkerne werden durch die Zahlen 1—8 ersetzt.

Die einzelnen Porphyrine unterscheiden sich durch Art und Anordnung der Seitenketten, die mehrere oder alle der Stellungen 1—8 einnehmen können. Tabelle 96 enthält die Nomenklatur der wesentlichsten Porphyrine.

Tab. 96. *Vulgarnamen und chemische Bezeichnungen der wichtigsten Porphyrine*

	Vulgarname	Isomerie-form	Chemische Bezeichnung
Gruppe mit vier Isomeren	Ätioporphyrin	I	1, 3, 5, 7-Tetramethyl-2, 4, 6, 8-tetraäthylporphin
	Ätioporphyrin	III	1, 3, 5, 8-Tetramethyl-2, 4, 6, 7-tetraäthylporphin
	Coproporphyrin	I	1, 3, 5, 7-Tetramethylporphin-2, 4, 6, 8-tetrapropionsäure
	Coproporphyrin	III	*1, 3, 5, 8-Tetramethylporphin-2, 4, 6, 7-tetrapropionsäure*
	Uroporphyrin	I	Porphin-1, 3, 5, 7-tetraessigsäure-2, 4, 6, 8-tetrapropionsäure
	Uroporphyrin	III	*Porphin-1, 3, 5, 8-tetraessigsäure-2, 4, 6, 7-tetrapropionsäure*
Gruppe mit fünfzehn Isomeren	Deuteroporphyrin	IX	1, 3, 5, 8-Tetramethylporphin-6, 7-dipropionsäure
	Mesoporphyrin	IX	*1, 3, 5, 8-Tetramethyl-2, 4-diäthylporphin-6, 7-dipropionsäure*
	Hämatoporphyrin	IX	1, 3, 5, 8-Tetramethyl-2, 4-di-α-oxäthylporphin-6, 7-dipropionsäure
	Protoporphyrin	*IX*	*1, 3, 5, 8-Tetramethyl-2, 4-divinylporphin-6, 7-dipropionsäure*

Ausgehend vom Porphin ergibt die Substitution der acht Pyrrolwasserstoffe durch vier Methylgruppen und vier Äthylgruppen die verschiedenen *Isomeren* des Ätioporphyrins. (Ihre Darstellung erfolgt allerdings durch Decarboxylierung der Uroporphyrine oder der *entsprechenden Coproporphyrine*.) Es gibt vier Formeln für Ätioporphyrin, die nicht zur Deckung gebracht werden können. Die Isomeren bezeichnet man mit I, II, III, IV. H. FISCHER hat gezeigt, daß nur die Porphyrine der Gruppe I und III in der Natur vorkom-


Ätioporphyrin I

indirektem Bilirubin und eine Verringerung der Gesamtlipoide im Blut gegenüber Indes besteht doch ein Unterschied zwischen den beiden Krankheiten Im Falle der Septikämien *tritt* die Cholalämie überhaupt *nicht auf* weil die Ausscheidung der Gallensalze durch die Leber ausreicht während der Ikterus die Folge eines Überangebotes an zerstörtem Hämoglobin ist und der Tod durch eine akute Nephritis und nicht durch eine Hepatitis hervorgerufen wird Im Fall des schweren Virusikterus weist dagegen *das Verschwinden* der Gallensalze auf die akute Leberinsuffizienz mit völliger Unterdrückung der Gallebildung hin

Untersuchungen der Cholalämie sind nicht nur bei ikterischen sondern auch bei subikterischen Kranken von Bedeutung Wenn auch in Blut und Harn von Kranken mit *familiärer Cholämie* Gallensalze nur selten auftreten so werden sie beim *kongenitalen hämolytischen Ikterus* der durch Fragilität der roten Blutkörperchen und Erythroblastose gekennzeichnet ist häufig gefunden CHABROL und COTTET haben dies festgestellt und daraus geschlossen daß bei letzterer Krankheit Leber und Gallenwege auf die Dauer nicht ohne Schädigung bleiben wie dies sonst allgemein angenommen wird Andererseits weiß man daß das Serum dieser Kranken häufig direktes Bilirubin enthält was ebenfalls auf eine Beteiligung des hepatobiliären Systems hinweist

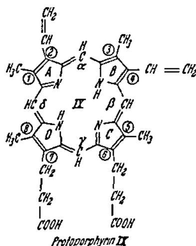
Cholalämie und mäßig erhöhte Bilirubinämie die man manchmal im Verlauf einer Cholelithiasis ohne manifesten Ikterus sieht deuten beide auf eine geringgradige jedoch chronische Einengung des Choledochus hin

Bei Patienten mit *Cirrhose* ist der Grad der Galleretention immer nur gering (außer in den Fällen mit deutlichem Ikterus) so ist es z B bei der Laenneeschen Cirrhose ein Fehler den Zustand der Leberzelle nach ihrer Fähigkeit Galle auszuscheiden zu beurteilen Die Bestimmung der Gallensäuren in der Galle zeigt eine starke Verringerung ohne daß indes eine Vermehrung der Cholalämie besteht Eine Cholalämie wird gefunden bei den wohlkompensierten Formen der hypertrophischen Cirrhosen mit Serumkonzentrationen die zwischen 3 und 5 mg% schwanken Bei schweren Cirrhosen kommt es indes zu einer Verringerung der Gallebildung

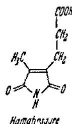
Betrachtet man diese Ergebnisse im Zusammenhang so gestatten sie die *semiologische Bedeutung der Cholalämie* abzugrenzen Sie klärt uns über Galleabfluß und Gallebildung in der Leber auf Das Verschwinden der Gallensäuren aus dem Blut bei ansteigendem Bilirubin ist ein ungünstiges Zeichen und kündigt das Auftreten einer degenerativen Hepatitis auf dem Boden einer Cirrhose oder eines infektiösen Prozesses an Im Verlauf von Ikterusformen mit günstiger Prognose verschwinden die Gallensalze rascher als die Gallenfarbstoffe Beim Kranken ohne Ikterus bedeutet das anhaltende Fortbestehen einer Cholalämie eine Insuffizienz des Galleabflusses ein Tatbestand der gelegentlich als Folge eines infektiösen Ikterus beobachtet wird Im Verlauf der Cirrhose hat die Cholalämie eine prognostische Bedeutung Ihr Auftreten ist ein Zeichen für eine Insuffizienz des Galleabflusses ihr Verschwinden weist auf eine Schädigung der Leberzelle hin

Protoporphyrin

Zahlreiche Forscher wie NENCKI und ZALESKI, KÜSTER (101), PILOTY und WILLSTÄTTER waren die Wegbereiter für die endgültige Aufklärung der Struktur des Protoporphyrins (Abb 154) und des Häms, die auf analytischem Weg erhalten und durch die Synthese bestätigt wurde Die *Oxydation des Hämins* einer komplexen Verbindung aus Eisen und Protoporphyrin durch Chromsäure führt hauptsächlich zur Hämatinsäure, deren Struktur durch KÜSTER aufgeklärt wurde (100) Nachdem die Tetrapyrrolnatur der Porphyrine bekannt war, ließ die Abwesenheit von Seitenketten an den α C Atomen der Hämatinsäure vermuten, daß die Pyrrolkerne an dieser Stelle miteinander verbunden sind



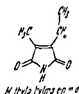
Protoporphyrin IX



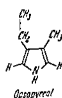
Hämatinsäure

Weiterhin schloß man aus der Tatsache daß die Ausbeute an Hämatinsäure bei der Oxydation des Hämins 50—60% betrug daß die Hälfte des Moleküls von Hämatinsäure gebildet wird

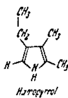
Die *Reduktion des Hämins* mit Jodwasserstoffsäure in essigsaurer Lösung nach NENCKI und ZALESKI (125) führte zu einer Mischung basischer Pyrrolverbindungen in denen die β Stellungen durch Methyl und Äthylgruppen besetzt sind und sauren Pyrrolverbindungen die später durch PILOTY aufgeklärt wurden Die Oxydation der basischen Verbindungen führte zu Methyläthylmaleinimid die der saueren (Hämopyrrole) zu Hämatinsäure



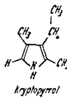
Methyläthylmaleinimid



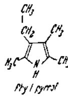
Opsopyrrol



Hämopyrrol

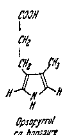


Kryptopyrrol

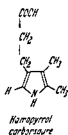


Phyllopyrrol

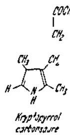
Basische Pyrrolverbindungen



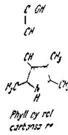
Opsopyrrolcarbonsäure



Hämopyrrolcarbonsäure



Kryptopyrrolcarbonsäure



Phyllopyrrolcarbonsäure

Saure Pyrrolverbindungen

58 Hawkins W B Hanson P C Coon R W und Terry R J Exper Med 90 (1939) 461 — 59 Herzfeld E und Hämmerli A Schweiz med Wschr 51 (1924) 141, 55 (1925) 141 — 60 Hoehn W M Schmidt L H und Hughes H B J Biol Chem 152 (1944) 59 — 61 Hughes H B J Biol Chem 140 (1941) lxiv — 62 Irvin I Johnston C G und Sharp E A Amer J Physiol 146 (1946) 293 — 63 Kaziro K und Shimada T Zschr physiol Chem 254 (1938) 57 — 64 Lambiotte M Bull Soc chim biol 37 (1955) 1031 — 65 Lecomte du Nouy P Compt rend Soc biol 89 (1923) 1148 — 66 Lindstedt S und Norman A Acta chim Scand 9 (1955) 1042 Acta physiol Scand 34 (1955) 1 — 67 Macheboeuf M und Perrimond Trouchet R Compt rend Soc biol 132 (1939) 274 585 — 68 Maximin M Les injections intraveineuses de sels biliaires en pathologie hépatique Thèse Méd Paris 1929 — 69 Meillère G J pharmacie chim 25 (1922) 417 — 70 Merck Index Rahway 1952 — 71 Norman A Acta physiol Scand 33 (1955) 99 — 72 Portman O W und Mann G V J Biol Chem 213 (1955) 733 — 73 Rosenheim O und King E J Nature 130 (1936) 315 — 74 Rosenman R H Friedman M und Byers S O J Clin Invest 32 (1953) 121 — 74bis Schmidt L H und Green M H J Biol Chem 140 (1941) cxi — 75 Schoenheimer R Andrews E und Hrdina L Zschr physiol Chem 208 (1932) 182 — 76 Schoenheimer R und Bulmer F J Biol Chem 115 (1936) 19 — 77 Shimada T J Biochem Tokyo 28 (1938) 169 — 78 Silberman H und Silberman Martyncewa S J Biol Chem 165 (1946) 359 — 79 Siperstein M D und Chaikoff I L J Biol Chem 198 (1952) 93 — 80 Siperstein M D Harold F M Chaikoff I L und Dauben W G J Biol Chem 210 (1954) 181 — 81 Siperstein M D Jayko M E Chaikoff I L und Dauben W G Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 720 — 81bis Siperstein M D und Murray A W Science 123 (1956) 377 — 82 Sjövall J Acta chim Scand 6 (1952) 1552 — 83 Sjövall J Acta physiol Scand 29 (1953) 232 — 84 Sperry W M J Biol Chem 114 (1936) 125 — 85 Sperry W M und Stoyanoff V A J Biol Chem 117 (1937) 525 121 (1937) 101 — 86 Tayeau F Compt rend Soc biol 137 (1943) 240 — 87 Tayeau F Bull Soc chim biol 26 (1944) 295 — 88 Tayeau F Exposés annuels de Biochimie médicale 17 (1955) 213 — 89 Tayeau F und Rolland R Compt rend Soc biol 140 (1946) 511 — 90 Thannhauser S J Dtsch Arch klin Med 141 (1923) 290 — 91 Turner R B In Fieser L F (51) — 92 Virtue R W und Doster Virtue M E J Biol Chem 119 (1937) 697 128 (1939) 665 — 93 Virtue R W und Doster Virtue M E J Biol Chem 126 (1938) 141 — 94 Virtue R W und Doster Virtue M E J Biol Chem 127 (1939) 431 — 95 Wieland H Zschr physiol Chem 148 (1925) 232 — 96 Wieland H und Dane E Zschr physiol Chem 210 (1932) 268 — 97 Wieland H und Jacobi R Ber 59 (1926) 2064 — 98 Wieland H und Siebert W Zschr physiol Chem 262 (1939) 1 zitiert in Chem Abstr 34 (1940) 1678 — 99 Wieland H und Sorge H Zschr physiol Chem 97 (1916) 1 — 100 Wieland H und Weil F J Zschr physiol Chem 80 (1912) 287 — 101 Wieland H und Weyland P Zschr physiol Chem 110 (1920) 123 — 102 Wiggins H S Biochem J 56 (1954) xxxix — 103 Windaus A Arch Pharmak 246 (1908) 117 — 104 Windaus A Liebigs Ann Chem 447 (1926) 233 — 105 Windaus A Bohne A und Schwartzkopf E Zschr physiol Chem 140 (1924) 177 — 106 Windaus A und Neukirchen K Ber 52 (1919) 1915 — 107 Windaus A und Resau C Ber 46 (1913) 1246 — 108 Wootton I D P Biochem J 53 (1953) 85 — 109 Wootton I D P Biochem J 56 (1954) xxxix — 110 Wootton I D P und Wiggins H S Biochem J 55 (1953) 292



Abb 154 *Protoporphyrinmethylester* dargestellt nach FISCHER

Die nächste Aufgabe bestand darin die *Stellung der Pyrrolkerne zueinander* aufzuklären Die totale Synthese des Mesoporphyrins die H FISCHER und STANGLER (60) gelang klärte die Stellung der basischen und sauren Pyrrole auf Mesoporphyrin gibt aber im Gegensatz zu Protoporphyrin bei Chromsäureoxydation Methyläthylmaleinimid Der Unterschied zwischen den beiden Farbstoffen liegt deshalb in der Natur der basischen Pyrrole Nachdem die Reaktion von Protoporphyrin zu Mesoporphyrin führt hat H FISCHER angenommen daß die basischen Pyrrole des Protoporphyrins eine ungesättigte Seitenkette tragen vermutlich die Vinylgruppe Die Bestätigung dieser Hypothese geschah durch die *Totalsynthese von Protoporphyrin* und Hämin (53) (Abb 156)



Abb 155 *Deuteroporphyrinnethylester* dargestellt nach FISCHER

Stoffwechsel der Blut- und Gallenfarbstoffe

Von

Pierre Fallot

> Puisqu'on ne peut être universel et savoir tout ce qui peut se savoir sur tout, il faut savoir peu de tout. Car il est bien plus beau de savoir quelque chose de tout que de savoir tout d'une chose.
>
> BLAISE PASCAL
> (Pensées sur l'Esprit XXXVII)

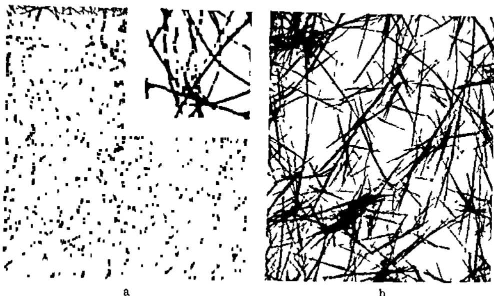


Abb 157 *Porphyrine aus dem Harn eines Kranken mit congenitaler Porphyrie*
a) Uroporphyrin I methylester, b) Coproporphyrin I methylester

Coproporphyrine I und III

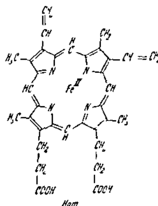
H Fischer hat gezeigt, daß die Coproporphyrine sich mit Methanol zu Tetramethylestern (Abb. 157b) verbinden, daß ihre Decarboxylierung zu den entsprechenden Ätioporphyrinen führt und daß ihre Chromsäureoxydation Hämatinsäure ergibt Die Totalsynthese hat ihre Struktur bestätigt

Konstitution des Hämoglobins

Hämoglobin ist ein Chromoprotein aus Häm und Globin

Häm

Der Ausdruck Häm wurde erstmals von Anson und Mirsky (4) gebraucht *Die* prosthetische Gruppe des Hämoglobins ist ein Komplex aus zweiwertigem Eisen und Protoporphyrin und bei allen Wirbeltieren gleich



Häm

Ionen in Protoporphyrin führt in der Praxis zur Bildung eines Komplexes mit dreiwertigem Eisen und einer Hydroxylgruppe, *Hämatin* (Abb 164a) genannt *Hämin* (Abb 164b), in dem dieser Komplex ein Halogen bindet, gibt die bekannten Teichmannschen Kristalle, die man erhält, wenn man Hämoglobin mit heißer Essigsäure in Anwesenheit von Natriumchlorid oder Natriumjodid behandelt

Krankheiten die mit Stoffwechselstorungen des Hämoglobins und der Gallenfarbstoffe verbunden sind haben die Ärzte von altersher zum Nachdenken angeregt. Erst durch Beiträge von Forschern der verschiedensten Disziplinen sind unsere Kenntnisse über diese Probleme erweitert worden.

HANS FISCHER dessen Meisterwerk durch die Totalsynthese des Hämins und des Bilirubins gekrönt wurde hat seinen Nachfolgern LEMBERG RIMINGTON SIEDEL WATSON eine breite Straße gebahnt. Physikochemiker wie PAULING PERUTZ SYEDBERG haben die Molekularstruktur des Hämoglobins und der damit verwandten Farbstoffe aufgeklärt.

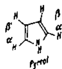
Reaktionen der Biosynthese und des Abbaues des Atmungsfarbstoffes sind heute dank der Zusammenarbeit der Schulen von RITTENBERG SHEMIN und NEUBERGER erforscht.

Die physiologischen Untersuchungen von BARCROFT über die Atmungsfunktion des Hämoglobins und Arbeiten von VON MÜLLER MINKOWSKI GILBERT und WATSON über die Entstehung und den Abbau der Gallenfarbstoffe haben wichtige Beiträge gebracht, die es den Klinikern ermöglichten immer genauere nosologische Prinzipien abzugrenzen (MINKOWSKI CHAUFFARD GILBERT EPPINGER) und neue Krankheitseinheiten zu entdecken, wie die Porphyrien (GÜNTHER WALDENSTRÖM WATSON) und die Anämien mit anomalen Hämoglobinen (ITANO SINGER).

Konstitution der Porphyrine

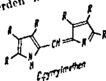
Nomenklatur der Porphyrine

Die Porphyrine sind Tetrapyrrolfarbstoffe. Das *Pyrrol* ist eine heterocyclische Verbindung, die vier Kohlenstoffatome und ein Atom Stickstoff enthält, deren Stellung durch Buchstaben oder Zahlen gekennzeichnet wird.

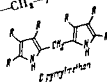


Pyrrol

Mehrere Pyrrole können sich an ihren Kohlenstoffatomen α und α' durch Vermittlung eines weiteren Kohlenstoffatoms vereinigen, so entstehen Dipyrrol-, Tripyrrol-, der Tetrapyrrolverbindungen. Die Bindeglieder bezeichnet man als Methin (—CH=) und Methen (—CH_2—), wenn sie *isoliert* betrachtet werden, nach der Nomenklatur



Dipyrrylmethen



Dipyrrylmethan

von H. FISCHER als Methen (—CH=) und Methan (—CH_2—), wenn man sie in einem Molekül beschreibt, so sind z. B. im Dipyrryl*methan* die beiden Pyrrolkerne durch eine *Methen*brücke vereinigt, während die Pyrrole des Dipyrryl*methens* durch eine *Methin*brücke zusammengehalten werden.

Die Verbindung von vier Pyrrolkernen durch *drei* Monocarbongruppen führt zu offenen Ringen, deren Nomenklatur bei den Gallenfarbstoffen besprochen wird.

einschränkt Er führt diese Denaturierung auf eine Oxydation der SH Gruppen zu Disulfidbrücken (—S—S—) zurück, eine Ansicht, die von LIEBECQ bestätigt wurde

Untersuchungen in der Ultrazentrifuge haben ergeben, daß das isolierte Globin nur ein Molekulargewicht von 37000 besitzt *gegenüber dem Hämoglobin mit 68000*

Tab 97 *Aminosäurenzusammensetzung menschlicher Hämoglobine* Angabe in g%

Aminosäuren	Fötales *Hämo* globin	Erwachsenen hämoglobin
Valin	9,1	10,3
Leucin	14,1	14,3
Isoleucin	1,6	0 4
Threonin	6,4	5 6
Methionin	1,76	1,39
Phenylalanin	7,1	7,15
Tyrosin	2,8	3,1
Tryptophan	1,46	1,20
Prolin	4 1	4 8
Asparaginsäure	*10,6*	*10,7*
Glutaminsäure	6 6	6,5
Lysin	9,9	10,0
Arginin	3 4	3,5
Histidin	7,3	7,8

Konstitution der mit dem Hämoglobin und dem Hämatin verwandten Farbstoffe

Farbstoffe mit nativem Globin

Oxyhämoglobin entsteht durch die Bindung eines Moleküls Sauerstoff an die vier Atome Eisen des Hämoglobinmoleküls Es handelt sich dabei um eine Oxygenierung und nicht um eine Oxydation, denn das Eisen verbleibt im zweiwertigen Zustand (Fe^{++})

Oxyhämoglobin ist die Form, in der man den Atmungsfarbstoff des Blutes bei der präparativen Darstellung erhält, wenn sie an der Luft erfolgt Die roten Blutkörperchen werden von den Leucocyten abgetrennt und hämolysiert Das Stroma wird abzentrifugiert und das Oxyhämoglobin durch Dialyse gegen Phosphatpuffer (DRABKIN (44)), (JOPE (94)) kristallisiert Die Kristalle enthalten außer Oxyhämoglobin Methämoglobin, Katalase und Kohlensäureanhydrase Die Vorbehandlung der Hämoglobinlösung mit Aluminiumhydroxyd ($Al(OH)_3$) führt zu reineren Kristallen (BETKE 17))

Aus Oxyhämoglobin kann *Hämoglobin* durch die Wirkung reduzierender Substanzen wie Natriumhydrosulfit oder Ammonsulfid leicht erhalten werden Auch durch Evakuierung der Oxyhämoglobinlösung wird der Sauerstoff entfernt und es entsteht Hämoglobin

Methämoglobin (Hämiglobin oder Ferrihämoglobin) entsteht durch Oxydation von Hämoglobin oder Oxyhämoglobin, wobei das zweiwertige Eisen in das dreiwertige übergeht Kaliumferricyanid bewirkt diese Oxydation sehr rasch, während Kalium chlorat nur langsam dazu führt

men und daß auf biologischem Wege eine Umwandlung in andere Formen nicht möglich ist.

Die *Substitution* der acht freien Wasserstoffatome der Pyrrolkerne *durch drei verschiedene Radikale* erhöht die Zahl der Isomeren auf 15 (I—XV), unter denen die Gruppe IX die wichtigste darstellt, da sie das Protoporphyrin IX, das Porphyrin des Häms, enthält. In dieser Substanz sind die Methyl- und Vinylgruppe sowie Propionsäure die drei Substituenten.

H. FISCHER hat die nahe Beziehung zwischen den beiden Isomeriegruppen gezeigt. Durch Decarboxylierung der Propionsäuregruppen zu Äthylgruppen entsteht beispielsweise aus Mesoporphyrin IX (Abb. 153) das Ätioporphyrin III, welches nur zwei Substituenten (Methyl und Äthyl) trägt.

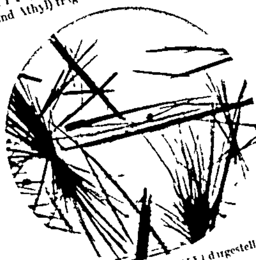
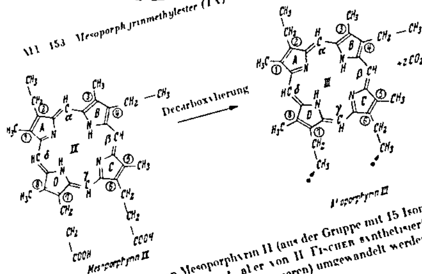


Abb. 153. *Mesoporphyrinmethylester (IX)*, dargestellt nach FISCHER



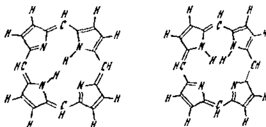
Auf die gleiche Art kann Mesoporphyrin II (aus der Gruppe mit 15 Isomeren), das zwar in der Natur nicht vorkommt, aber von H. FISCHER synthetisiert wurde, in Ätioporphyrin I (aus der Gruppe mit 4 Isomeren) umgewandelt werden.

Molekularer Aufbau der Porphyrine und des Hämoglobins

Dieser Abschnitt wurde von MÁRTA BOSZORMENYI verfaßt

Porphin

Wir haben gesehen, daß die Formeln aller Porphyrine auf eine gemeinsame cyclische Grundsubstanz, das Porphin, zurückgeführt werden können. In der Natur kommt dieser Farbstoff nicht vor, er wurde jedoch von H. FISCHER synthetisiert; die beiden Isomeren, welche den zwei möglichen Formeln des Porphins entsprechen würden, hat man nicht nachweisen können. Beide Isomeren unterscheiden sich durch die Stellung der zwei Wasserstoffatome an den Stickstoffatomen der Pyrrole und durch die Lage der Doppelbindungen, die daraus folgt. Man weiß seit langem, daß

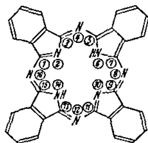


Porphin

das Porphyrin ein cyclisches System konjugierter Doppelbindungen bildet. Damit erklärt man die intensive Farbe und die anderen spektralen Eigenschaften des Porphins und seiner Abkömmlinge, ebenso die große chemische Stabilität, die mit der des Benzolringes vergleichbar ist.

Man nimmt heute an, daß das Porphin — wie die Pyrrole und die Pyrromethene (S. 725) — eine Struktur mit Resonanz darstellt. Der normale Zustand des Moleküls kann, wie im Fall der aromatischen Verbindungen, durch keine einzelne der verschiedenen möglichen Strukturformeln dargestellt werden, sondern nur durch ihre Kombination. (Die verschiedenen Formen „mit Resonanz“ unterschieden sich nur durch die Verteilung der Doppelbindungen und der Elektronen, während die Atome innerhalb der einzelnen Formeln ihre Stellung beibehalten.) Die Hypothese läßt sich gut mit den Besonderheiten der Porphyrine in Einklang bringen. Sie wird durch die Messung der Verbrennungswärme der Pyrrole und Pyrromethene ebenso gestützt wie durch die Bestimmung der interatomaren Abstände im Phthalocyanin, einem blauen Pigment, dessen Molekülstruktur mit der des Porphins verwandt ist und das einer kristallographischen Untersuchung leicht zugänglich ist.

ROBERTSON (149) zieht aus seinen Untersuchungen von Phthalocyaninkristallen durch Röntgenfeinstrukturmethoden folgende Schlüsse: Das Molekül ist flach und im inneren Ring, welcher aus 16 Atomen Kohlenstoff und Stickstoff gebildet wird, sind die Abstände zwischen zwei benachbarten Atomen identisch, 1,34 ± 0,03 Å, dieser Abstand entspricht einem Resonanzzustand zwischen einer einfachen und einer Doppelbindung (der interatomare Abstand der einfachen C—N Bindung beträgt 1,27 Å, der der C=N Doppelbindung 1,47 Å). Das ganze Molekül ist jedoch nicht vollkommen quaternär symmetrisch aufgebaut, da die Abstände zwischen einander entsprechenden Atomen auf den inneren Ring in der Vertikalen und in der Horizontalen nicht ganz



Phthalocyanin

Chemischer Abbau von Protoporphyrin

Uroporphyrin III

Decarboxylierung

Coproporphyrin III

Decarboxylierung

Ätioporphyrin III

Chromsäureoxydation

carboxylierte Hämatinsäure

Chromsäureoxydation

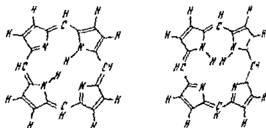
Hämatinsäure

Molekularer Aufbau der Porphyrine und des Hämoglobins

Dieser Abschnitt wurde von MARTA BOSZORMÉNYI verfaßt

Porphin

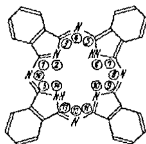
Wir haben gesehen daß die Formeln aller Porphyrine auf eine gemeinsame cyclische Grundsubstanz das Porphin zuruckgefuhrt werden konnen In der Natur kommt dieser Farbstoff nicht vor er wurde jedoch von H FISCHER synthetisiert die beiden Isomeren welche den zwei moglichen Formeln des Porphins entsprechen wurden hat man nicht nachweisen konnen Beide Isomeren unterscheiden sich durch die Stellung der zwei Wasserstoffatome an den Stickstoffatomen der Pyrrole und durch die Lage der Doppelbindungen die daraus folgt Man weiß seit langem daß das Porphyrin ein cyclisches System konjugierter Doppelbindungen bildet Damit erklart man die intensive Farbe und die anderen spektralen Eigenschaften des Porphins und seiner Abkommlinge ebenso die große chemische Stabilitat die mit der des Benzolringes vergleichbar ist



Porphin

Man nimmt heute an daß das Porphin — wie die Pyrrole und die Pyrromethene (S 725) — eine Struktur mit Resonanz darstellt Der normale Zustand des Moleküls kann wie im Fall der aromatischen Verbindungen durch keine einzelne der verschiedenen moglichen Strukturformeln dargestellt werden sondern nur durch ihre Kombination (Die verschiedenen Formen mit Resonanz unterschieden sich nur durch die Verteilung der Doppelbindungen und der Elektronen während die Atome innerhalb der einzelnen Formeln ihre Stellung beibehalten) Die Hypothese läßt sich gut mit den Besonderheiten der Porphyrine in Einklang bringen Sie wird durch die Messung der Verbrennungswärme der Pyrrole und Pyrromethene ebenso gestutzt wie durch die Bestimmung der interatomaren Abstande im Phthalocyanin einem blauen Pigment dessen Molekulstruktur mit der des Porphins verwandt ist und das einer kristallographischen Untersuchung leicht zuganglich ist

ROBERTSON (149) zieht aus seinen Untersuchungen von Phthalocyaninkristallen durch Rontgenfeinstrukturmethoden folgende Schlusse Das Molekul ist flach und im inneren Ring welcher aus 16 Atomen Kohlenstoff und Stickstoff gebildet wird sind die Abstande zwischen zwei benachbarten Atomen identisch 1 34 ± 0 03 Å dieser Abstand entspricht einem Resonanzzustand zwischen einer einfachen und einer Doppelbindung (der interatomare Abstand der einfachen C—N Bindung beträgt 1 27 Å der der C=N Doppelbindung 1 47 Å) Das ganze Molekul ist jedoch nicht vollkommen quaternär symmetrisch aufgebaut da die Abstände zwischen einander entsprechenden Atomen auf den inneren Ring in der Vertikalen und in der Horizontalen nicht ganz

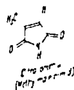


Phthalocyanin

Synthese des Protoporphyrins

Abb 156 Synthese des Protoporphyrins

Deuteroporphyrin IX



Die Elementaranalyse hat gezeigt daß Deuteroporphyrin (Abb 155 und 156) vier Kohlenstoffatome weniger enthält als Protoporphyrin Sein oxydativer Abbau liefert neben Hämatinsäure Citraconimid wodurch die Existenz basischer Pyrrole bewiesen wird, die in der β Stellung nur mit einer Methylgruppe substituiert sind

Uroporphyrine I und III

Die Konstitution der Uroporphyrine (Abb 157a) wurde von H FISCHER auf folgendem analytischen Wege aufgeklärt Uroporphyrine verbinden sich mit Methanol zu Octamethylestern und besitzen deshalb acht COOH Gruppen Durch den Verlust von vier Molekülen CO_2 verwandeln sie sich in Coproporphyrine Durch Oxydation ergeben sie eine carboxylierte Hämatinsäure

Hämoglobin



In seinen Komplexverbindungen bevorzugt das Eisen in der Regel den Zustand mit sechs Coordinaten CONANT hat angenommen, daß das Eisen, das sich im Mittelpunkt des Vierecks der Pyrrol stickstoffe befindet, die restlichen zwei Coordinativbindungen dadurch absättigt, daß es zwei weitere Atome, die sich oberhalb und unterhalb der Ebenen des Porphyrinmoleküls befinden, an sich zieht

Nach der von PAULING entwickelten Theorie der Atomschalen weisen die sechsfach coordinierten Komplexe eine räumliche Octaederstruktur und hybride Orbitale d^2sp^3 auf (auf der Abb 160 durch Punktierung eingegrenzt), obwohl es sich um covalente Bindungen handelt, die sich im Raum frei einstellen

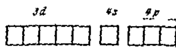


Abb 160 *Die stabilen äußeren Schalen des Eisenatoms*

Die Eisenatome besitzen neun stabile äußere Atomschalen (Abb 160) Fünf 3d eine 4s und drei 4p Nach PAULING (131a) bleiben in den üblichen Komplexbildungen des Eisens drei dieser neun Schalen beim Atom während die anderen entweder an octaedrischen d^2sp^3 Bindungen oder an quadratischen coplanaren dsp^2 Bindungen teilnehmen und dabei durch überzählige Elektronen besetzt werden können

Die zwei und dreiwertigen Eisenionen besitzen je vier oder fünf Einzelelektronen (unpaare) in den fünf Fächern 3d (Abb 161) Zur Bildung eines octaedrischen covalenten d^2sp^3 Komplexes mit sechs Atomen oder Atomgruppen müssen diese Ionen zwei Fächer freimachen, dies geschieht durch Paarung der Einzelelektronen in drei der 3d Fächer (Abb 162) Dieser Stellung der Elektronen des zentralen Metalls entspricht der Paramagnetismus im Fall des Fe^{+++}, das noch ein Einzelelektron besitzt und der Diamagnetismus beim Fe^{++}, das keines mehr hat (Abb 162)

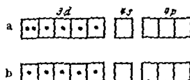


Abb 161 *Elektronenschema des Fe^{++} Ions (a) und des Fe^{+++} Ions (b)*

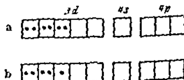
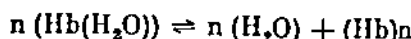


Abb 162 *Elektronenschema des Fe^{II} (a) und des Fe^{III} (b) in covalenten Komplexen*

Die Elektronen sind durch Punkte wiedergegeben

Tritt diese Neuaufteilung der Elektronen des Metalls nicht ein, so behält es seine Ionenstruktur (Abb 161) In diesem Fall kann der Komplex gleichfalls octaedrisch sein Die covalenten Bindungen ergeben sich durch Verwendung der vier freien Atomschalen 4s und 4p, wobei die fünf Fächer 3d durch Einzelelektronen des Eisens besetzt bleiben Nach CORYELL (37) ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Atomschale 4d bei der Bildung von Bindungen mit den zwei anderen Atomen des Komplexes ausgenutzt wird, gering, auf Grund ihres eindeutig höheren Energiegehaltes als 4s und 4p

Wenn man das Wassermolekül des Hämoglobins durch Austrocknung entzieht, tritt Polymerisation ein (Abb. 166a).



$$n\,(Hb(H_2O)) \rightleftharpoons n\,(H_2O) + (Hb)n$$

HAUROWITZ glaubt, daß die Struktur dieses getrockneten Hämoglobins derjenigen der Hämochrome entspricht auf Grund der Ähnlichkeit ihrer Spektren (zwei charakteristische Banden). Wie man weiß, enthalten die Hämochrome zwei stickstoffhaltige Basen, die durch ihr Stickstoffatom an das Eisen des Häms gebunden sind (Abb. 166b).



Abb. 166. *Strukturschema des getrockneten und polymerisierten Hämoglobins (a) nach* HAUROWITZ (89) *und eines Hämochroms (b).*

Nach LEMBERG (105) kann sich das Häm mit zwei Stickstoffatomen des gleichen Moleküls verbinden, wenn dieses die dazu notwendigen räumlichen Eigenschaften besitzt und wenn die Stickstoffe genügend freiliegen, damit sie in den Coordinationsbereich des Eisens gelangen können.

Was das Hämoglobin betrifft, so hat man ebenfalls angenommen, daß die Bindung zwischen dem Häm und dem Globin durch die Aminosäuren des letzteren zustande kommt, wobei jedes der vier Häme an zwei Imidazolgruppen von Histidinmolekülen gebunden ist. Elektrometrische und thermodynamische Methoden zeigten Ergebnisse, deren Deutung diese Hypothese unterstützt.

Da die Dissoziation dieser Gruppierung mit der Oxygenierung des Moleküls wechselt, hat man sie oxylabil genannt. Im Oxyhämoglobin ist die Dissoziation der einen Gruppe im sauren Bereich erhöht, die der anderen vermindert. Bei pH 6,4 verschiebt sich das pK der einen von 5,25 auf 5,75, während das pK der anderen sich von 7,81 auf 6,8 erniedrigt. Beide Veränderungen gehen in Richtung auf das pK des freien Histidins, 6,94 (210).

Man nimmt an, daß sich das Eisen zwischen zwei Imidazolgruppen befindet, von denen die eine durch den Eintritt des Sauerstoffes in den Komplex verdrängt wird. Nach WYMAN (209) ist das Häm einer dieser Imidazolgruppen naher als der anderen. CORYELL und PAULING (38) haben Resonanzstrukturen vorgeschlagen, an denen die zwei einander gegenüberliegenden Seiten des Porphins in unterschiedlichem Maße beteiligt sind. Dadurch können die beobachteten pK-Werte erklärt werden. Diese beiden Resonanzformen wären das Imidazolion und die Iminogruppe des Histidinrestes (Abb. 167).

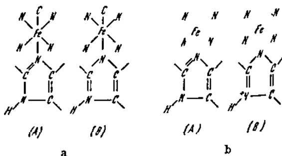


Abb. 167. *Resonanzstrukturen der Gruppen, die Häm und Globin verbinden, im Oxyhämoglobin (a) und im Hämoglobin (b)* nach CORYELL und PAULING (38).

Carboxyhämoglobin und Hämochrome

Die Beziehungen zwischen Hämoglobin, Oxyhämoglobin und Methämoglobin werden durch ihre Redoxpotentiale bestimmt. Die Reduktion von Methämoglobin in Oxyhämoglobin oder Hämoglobin ist deshalb eine Funktion des Redoxpotentials der angewandten reduzierenden Substanz. So reduziert Hydrosulfit das Methämoglobin zu Hämoglobin, während Ascorbinsäure Methämoglobin (in vivo) in Oxyhämoglobin umwandelt.

Im *Carboxyhämoglobin* (*Kohlenmonoxydhämoglobin*) geht das zweiwertige Eisen des Hämoglobins eine Komplexverbindung mit Kohlenmonoxyd ein. Die Darstellung geschieht einfach dadurch, daß man Kohlenmonoxyd durch eine Lösung von Oxyhämoglobin perlen läßt. Carboxyhämoglobin wird durch Hydrosulfit nicht in Hämoglobin umgewandelt. Es kann zu Methämoglobin oxydiert werden, wobei das Kohlenmonoxyd quantitativ frei wird. Die Affinität des Kohlenmonoxydes für Hämoglobin ist viel größer als die des Sauerstoffes.

Sulfhämoglobin wird durch Einleiten von Schwefelwasserstoff und Sauerstoff in eine Hämoglobinlösung dargestellt. KEILIN (97) hat gezeigt, daß das Eisen in dieser Substanz zweiwertig ist. Durch ihre Oxydation entsteht Ferrisulfhämoglobin.

Über die Zusammensetzung des Sulfhämoglobins ist wenig bekannt, es ist sicher, daß der Schwefel im Häm sitzt, da seine Anwesenheit tiefgreifende Veränderungen im Spektrum hervorruft. Man nimmt sogar an, daß dieses Element den Wasserstoff einer Methinbrücke unter Verschiebung der Doppelbindungen ersetzt.

Im *Carbhämoglobin* ist Kohlendioxyd an die Aminogruppen des Globins gebunden. Eine Veränderung des Spektrums entsteht dadurch nicht.

Farbstoffe mit denaturiertem Globin oder stickstoffhaltigen Basen

Zweiwertiges Eisen liegt in den *Hämochromen* vor. (LEMBERG (105) zieht mit Recht den Ausdruck Hämochrome der Bezeichnung Hämochromogene vor, da es sich um einen Farbstoff handelt, während Chromogene definitionsgemäß farblose Substanzen sind.)

Die Hämochrome entstehen durch die Verbindung von Häm (zweiwertigem Eisen) mit verschiedenen stickstoffhaltigen Basen: denaturiertem Globin, Ammoniak, primären Aminen, Pyridin. Sie sind imstande, Kohlenmonoxyd zu binden, jedoch ist diese Verbindung in Anwesenheit von Sauerstoff nicht stabil.

Dreiwertiges Eisen wird in den *Hämichromen* gefunden, in denen das Häm (Fe^{++}) in seiner Verbindung mit den stickstoffhaltigen Basen durch Hämatin (Fe^{+++}) ersetzt ist. Ist die Base ein denaturiertes Globin, so handelt es sich um ein Parahämatin oder Kathämoglobin (ROCHE (152)), das durch die Wirkung von Natronlauge auf Hämoglobin erhalten wird. Es kann sich mit einer weiteren stickstoffhaltigen Base verbinden (z. B. Pyridin-Parahämatin).

Die Verbindung des Hämatins mit (nicht denaturiertem) Serumalbumin ergibt einen Farbstoff, das *Methämalbumin*, der durch Reduktion des Eisens zum zweiwertigen in *Hämalbumin* übergeführt wird.

Konstitution der Gallenfarbstoffe

Unter dem Ausdruck Gallenfarbstoffe faßt man Verbindungen zusammen, die aus offenen Tetrapyrrolketten oder verwandten Dipyrrolverbindungen bestehen.

Nomenklatur der Gallenfarbstoffe

Alle für die Gallenfarbstoffe vorgeschlagenen Nomenklaturen weisen den Nachteil auf, daß sie keine Beziehung zum Protoporphyrin herstellen. Die Gallenfarbstoffe leiten sich in erster Linie vom Tetrapyrrolring des Häms ab und auch nach Sprengung der Methinbrücke α wird die *Ringstruktur des Moleküls* beibehalten; die Analogie zwischen den Farbstoffen mit offenen und geschlossenen Ringen ist also eindeutig.

Protoporphyrin IX

(mit der Numerierung des Protoporphyrins IX)

Die üblichen Numerierungen nehmen aber keine Rücksicht auf diese Analogie und beziehen sich auf eine Tetrapyrrolkette, die durch eine einfache, konventionelle, lineare Formel dargestellt wird.

Um die Stelle der Seitenketten, der Hydroxylgruppen und der Doppelbindungen in den Monocarbonbrücken festzulegen war es unumgänglich, alle Kohlenstoffatome des Moleküls zu numerieren. So hat H. FISCHER sie von 1—19 numeriert, das Grundskelett „Tetrapyrro" genannt und die gewöhnlichen Regeln der organischen Chemie angewandt, um die Stelle des Substituenten zu bezeichnen.

SIEDEL numeriert die Kohlenstoffatome, die in den Pyrrolen in β-Stellung stehen, von 1 bis 8 und die in α-Stellung von 1' bis 8'. Die Monocarbonbrücken werden durch die griechischen Buchstaben α, β, γ bezeichnet, die LEMBERG durch die Buchstaben *a*, *b*, *c* zu ersetzen vorschlägt.

die gleichen sind (Abb 158) Der Abstand zwischen den Atomen 2 und 14 (oder 6 und 10) beträgt 2,76 Å, zwischen den Atomen 2 und 6 (oder 14 und 10) 2 65 Å Dies spricht für die Existenz von Wasserstoffbrücken im Inneren des Moleküls All diese Schlüsse können auch auf das Porphin und die Porphyrine angewendet werden

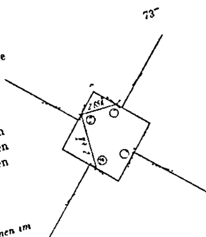


Abb 158 *Abstände zwischen den Stickstoffatomen im Phthalocyanin* nach ROBERTSON (149)

Häm

Auch die Metallverbindungen der Porphyrine können mit denen des Phthalocyanins verglichen werden Es handelt sich um die Komplexe von WERNER

Röntgenfeinstrukturuntersuchungen des Nickel Phthalocyanin Komplexes durch ROBERTSON haben gezeigt daß das Nickel den Mittelpunkt des Komplexes bildet und dadurch die Form des Moleküls regelmäßiger wird die Distorsion des Moleküls auf Grund der Wasserstoffbrücke ist verschwunden Die vier Stickstoffatome der Isoindole (die den Pyrrolstickstoffen des Häms entsprechen) sind auf 1 83 Å dem Zentrum des Moleküls angenähert (1 92 Å im metallfreien Phthalocyaninmolekül) Dieser Abstand entspricht annähernd der Summe der Halbmesser von Nickel (1 24 Å) und von Stickstoff in Doppelbindung (0 61 Å) Man hat daraus schließen können daß das Metall im Molekülmittelpunkt an alle vier benachbarten Atome gleichartig gebunden ist

Das gleiche gilt für die Porphyrin Metall Komplexe HAUROWITZ hat gezeigt daß das Molekularvolumen der Porphyrine durch die Einführung von Eisen in das Molekül nicht verändert wird und hat daraus geschlossen daß das Metallion die zwei zentralen Wasserstoffatome ersetzt Das Metall wird durch elektrostatische Kräfte und coordinative Bindungen festgehalten wobei seine positive Ladung (Fe^{++}) durch die beiden Elektronen deren Wirkung durch Resonanz gleichmäßig auf die vier Stickstoffatome der Pyrrole verteilt ist, ausgeglichen wird (Abb 159)

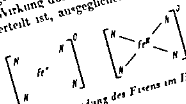
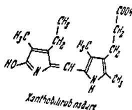


Abb 159 *Bindung des Eisens im Häm*

Der Paramagnetismus des Nickel Phthalocyanin Komplexes (88) weist auf eine Bindung vom Typ sp^3 hin, das heißt daß die Bindung zwischen dem Nickel und seinen Nachbaratomen unter Verwendung einer s (4s) und drei p (4p) Schalen des Metallatoms geschieht Der Mischung (oder Hybridisierung nach PAULING) von vier Atomschalen entspricht gewöhnlich eine Verteilung der Bindungen wie in einem Tetraeder, wenn der Komplex dennoch ein planes Molekül ist, so deshalb weil der starre Ring des Phthalocyanins diese Form erzwingt Auch der Eisenphthalocyanin komplex ist paramagnetisch und flach, das gleiche gilt für das Häm

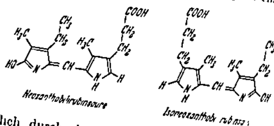
Die *Oxydation der Bilirubinsäure* durch Chromsäure führt zum Methyläthylmaleinimid und zur Hämatinsäure. Man darf daraus schließen, daß die Bilirubinsäure eine Dipyrrolverbindung aus einem sauren und einem basischen Pyrrol darstellt. Ihre Oxydation durch Permanganat in alkalischem Milieu durch PILOTY und THANNHAUSER führte zu einer Xanthobilirubinsäure, deren Struktur durch H. FISCHER und ROSE (59) bestätigt wurde.



Xanthobilirubinsäure

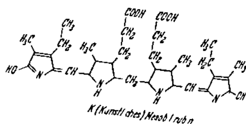
Auf Grund der Kenntnisse der Seitenketten und der Ergebnisse der Elementaranalyse haben sowohl THANNHAUSER als auch H. FISCHER vermutet, daß das Bilirubinmolekül eine Tetrapyrrolverbindung ist, die ein Kohlenstoffatom weniger und zwei Sauerstoffatome mehr als das Protoporphyrin enthält, die Sauerstoffatome sind an die beiden α-Stellen der Pyrrolringe gebunden, die durch die Sprengung der einen Brücke freigeworden sind.

Die Reihenfolge der Pyrrolkerne und die Natur der Brücken konnte durch H. FISCHER mit Hilfe einer *Resorcinschmelze von Mesobilirubin* aufgeklärt werden. Durch sie entsteht eine Mischung von Neoxanthobilirubinsäure und Isoneoxanthobilirubinsäure, die sich lediglich durch die Stellung ihrer Substituenten unterscheiden. Diese Art der Sprengung, die zu zwei Dipyrrylmethenen und zum Verschwinden eines C-Atoms führt, läßt ersehen, daß die beiden Dipyrrole durch eine Methenbrücke ($-CH_2-$) vereinigt waren.

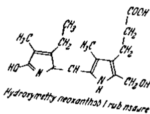


Neoxanthobilirubinsäure
Isoneoxanthobilirubinsäure

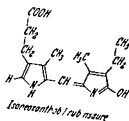
Die *Kondensation* von zwei Molekülen Neoxanthobilirubinsäure durch Vermittlung von Formaldehyd führt zur Bildung von symmetrischem K. (künstlichem) Mesobilirubin.



K (Künstliches) Mesobilirubin

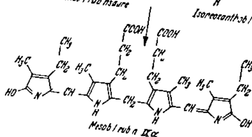


Hydroxymethylneoxanthobilirubinsäure



Isoneoxanthobilirubinsäure

Durch die Kondensation von Hydroxymethylneoxanthobilirubinsäure mit der Isoneoxanthobilirubinsäure hat SIEDEL (173) Mesobilirubin IXα erhalten, eine asymmetrische Verbindung, die mit dem Reduktionsprodukt des natürlichen Bilirubins identisch ist.



Mesobilirubin IXα

die gleichen sind (Abb 158) Der Abstand zwischen den Atomen 2 und 14 (oder 6 und 10) beträgt 2 76 Å zwischen den Atomen 2 und 6 (oder 14 und 10) 2 65 Å Dies spricht für die Existenz von Wasserstoffbrücken im Inneren des Moleküls All diese Schlüsse können auch auf das Porphin und die Porphyrine angewendet werden

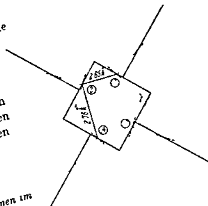


Abb 158 *Abstände zwischen den Stickstoffatomen im Phthalocyanin nach* ROBERTSON (149)

Häm

Auch die Metallverbindungen der Porphyrine können mit denen des Phthalocyanins verglichen werden Es handelt sich um die Komplexe von WERNER

Röntgenfeinstrukturuntersuchungen des Nickel Phthalocyanin Komplexes durch ROBERTSON haben gezeigt daß das Nickel den Mittelpunkt des Komplexes bildet und dadurch die Form des Moleküls regelmäßiger wird die Distorsion des Moleküls auf Grund der Wasserstoffbrücke ist verschwunden Die vier Stickstoffatome der Isoindole (die den Pyrrolstickstoffen des Häms entsprechen) sind auf 1 83 Å dem Zentrum des Moleküls angenähert (1 92 Å im metallfreien Phthalocyaninmolekül) Dieser Abstand entspricht annähernd der Summe der Halbmesser von Nickel (1 24 Å) und von Stickstoff in Doppelbindung (0 61 Å) Man hat daraus schließen können daß das Metall im Molekülmittelpunkt an alle vier benachbarten Atome gleichartig gebunden ist

Das gleiche gilt für die Porphyrin Metall Komplexe HAUROWITZ hat gezeigt daß das Molekularvolumen der Porphyrine durch die Einführung von Eisen in das Molekül nicht verändert wird und hat daraus geschlossen daß das Metallion die zwei zentralen Wasserstoffatome ersetzt Das Metall wird durch elektrostatische Kräfte und coordinative Bindungen festgehalten wobei seine positive Ladung (Fe^{++}) durch die beiden Elektronen deren Wirkung durch Resonanz gleichmäßig auf die vier Stickstoffatome der Pyrrole verteilt ist ausgeglichen wird (Abb 159)

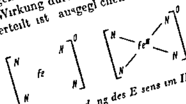
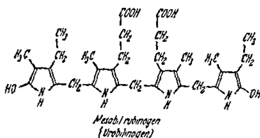
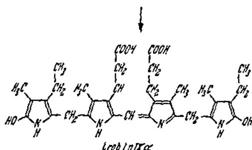
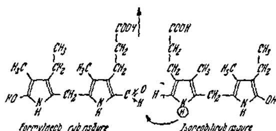


Abb 159 *Bindung des Eisens im Häm*

Der Paramagnetismus des Nickel Phthalocyanin Komplexes (88) weist auf eine Bindung vom Typ sp^3 hin das heißt daß die Bindung zwischen dem Nickel und seinen Nachbaratomen unter Verwendung einer s (4s) und drei p (4p) Schalen des Metallatoms geschieht Der Mischung (oder Hybridisierung nach PAULING) von vier Atomschalen entspricht gewöhnlich eine Verteilung der Bindungen wie in einem Tetraeder wenn der Komplex dennoch ein planes Molekül ist so deshalb weil der starre Ring des Phthalocyanins diese Form erzwingt Auch der Eisenphthalocyaninkomplex ist paramagnetisch und flach das gleiche gilt für das Häm

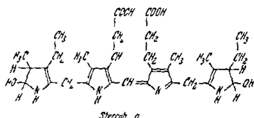






Stercobilinogen und Stercobilin

Stercobilinogen (Tetrahydromesobilan) konnte noch nicht in kristallisiertem Zustand erhalten werden; es enthält vier Wasserstoffatome mehr als Mesobilirubinogen. Die Unterscheidung der beiden Substanzen geschieht auf Grund bestimmter Eigenschaften. Mesobilirubinogen gibt in alkalischer Lösung mit Kupfersulfat eine violette Farbe mit charakteristischem Spektrum, Stercobilinogen nicht. Durch Oxydation mit Ferrichlorid entsteht aus Stercobilinogen ein Komplex des Stercobilins aus Mesobilirubinogen, Mesobiliviolin und Mesobilirhodin (LEMBERG (103, 103)).



Das von WATSON (196) isolierte *Stercobilin* leitet sich vom Stercobilinogen ab und unterscheidet sich vom Urobilin IXα. Die Schmelzpunkte sind verschieden, auch dreht Stercobilin die Ebene des polarisierten Lichtes (FISCHER und HALBACH (55)), da es asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt, welche durch zusätzliche Wasserstoffatome an den Kohlenstoffatomen 1, 1', 8, 8' entstehen. Daher auch der Name Tetrahydromesobilen.

Resonanzstrukturen des Oxyhämoglobins

Die Existenz eines siebenfach coordiniertem Fe^{+++} Coproporphyrin OH 2 Pyridin komplexes wurde von CLARK und PERKINS (34) angenommen

Die Differenzierung zwischen Covalenz und Ionenbindung beruht also auf dem magnetischen Verhalten des Moleküls Die diamagnetischen Hämochrome weisen co valente Struktur auf (131b) Hämoglobin ist paramagnetisch Wenn man mit PAU LING und CORYELL (131c) annimmt daß die vier Häme welche das Hämoglobin ent hält sich im Magnetfeld beinahe unabhängig voneinander orientieren ergibt die Be rechnung 5 46 Bohrsche Magnetons pro Häm Dieser Wert ist nur wenig höher als der der theoretisch für vier Einzelelektronen errechnet werden kann (4 9 Magne tons) man schließt daraus daß es sich um eine Ionenstruktur handelt

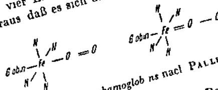


Abb 163 *Resonanzstrukturen des Oxyhämoglobins nach* PAULING und CORYELL (131c)

Carboxy und Oxyhämoglobin sind diamagnetisch Die Resonanzstruktur (Abb 163) die PAULING und CORYELL (131c) für das Oxyhämoglobin vorgeschlagen haben be rücksichtigt daß die Vereinigung zweier paramagnetischer Moleküle (Hämoglobin und Sauerstoff) eine diamagnetische (covalente) Verbindung ergibt

Das magnetische Moment des Methämoglobins (Ferrihämoglobins) entspricht fünf Einzelelektronen (40) Gewisse Abkömmlinge des Methämoglobins bewahren den glei chen Paramagnetismus (Fluorid) andere (Cyanid und Sulfhydrid) werden covalent wobei sie den Paramagnetismus eines Einzelelektrons beibehalten (Abb 162b) andere wieder besitzen drei Einzelelektronen wie das Ferrihämoglobinhydroxyd (39)

Die Ladung des Häms (Abb 159) wie die des Hämatins (Abb 164a) beträgt Null während das Hämin wahrscheinlich eine positive Ladung aufweist (Abb 164b)

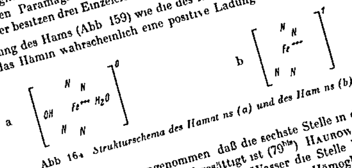
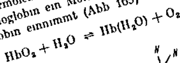


Abb 164 *Strukturschema des Hämatins (a) und des Hämins (b)*

Für das Hämatin hat man angenommen daß die sechste Stelle in der Coordinate des Eisens durch ein Wassermolekül abgesättigt ist (79^{bis}) HAUROWITZ (82) konnte zeigen daß selbst im Hämoglobin ein Molekül Wasser die Stelle besetzt die der Sauerstoff im Oxyhämoglobin einnimmt (Abb 165) Das Hämoglobin ist danach ein Wasserkomplex

$$HbO_2 + H_2O \rightleftharpoons Hb(H_2O) + O_2$$



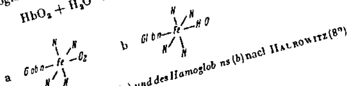
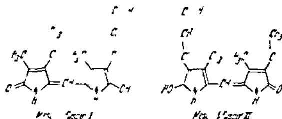


Abb 165 *Strukturschema des Oxyhämoglobins (a) und des Hämoglobins (b) nach* HAUROWITZ (82)

Ein Baustein des *Myobilins* das seinerseits ein Degradationsprodukt des Myoglobins (Muskelhämoglobins) darstellt ist eine Dipyrrolverbindung *Mesobilifuscin* Diese Substanz wird durch die Reduktion von Bilifuscin gewonnen welches man als Begleitsubstanz des Bilirubins aus Gallensteinen von Rindern erhält In reinem aber nicht kristallisiertem Zustand wurde Mesobilifuscin durch SIEDEL und MÖLLER (176) dargestellt Es leitet sich von einem farblosen Vorläufer ab dem Promesobilifuscin oder Mesobilileukan Mesobilileukan findet sich begleitet von Bilileukan im Stuhl in gleicher Menge wie Urobilinogen und Stercobilinogen jedoch ist seine Entstehung anderer Art Während die Chromogene aus einer echten Reduktion des Bilirubins stammen ist Mesobilileukan das Ergebnis einer Oxydoreduktion (SIEDEL (174))



Aus Bilirubin dargestelltes Mesobilifuscin besteht aus zwei Isomeren die jeweils einer Hälfte des Bilirubinmoleküls entsprechen Seine Konstitution ist von SIEDEL durch die Synthese (Oxydation der Isoneoxanthobilirubinsäure oder des Mesobilirubinogens mit Bleitetraacetat) aufgeklärt worden

Mesobilifuscin ist eine hochpolymere Verbindung das erklärt die dunkle Farbe und die Tatsache daß man es nicht in kristallisiertem Zustand erhalten konnte

Mesobilileukan (*Promesobilifuscin*) der Vorläufer des Mesobilifuscins wurde 1945 von SIEDEL im Stuhl entdeckt darüber hinaus kommt es normalerweise im Harn im Serum und in der Galle vor Durch Oxydoreduktion von Hämoglobin Hämin Gallenfarbstoffen und durch echte Reduktion von Propentdyopent kann es dargestellt werden Wahrscheinlich handelt es sich um ein Dipyrrylmethan

ENDERLEN THANNHAUSER und JENKE (40) haben im Plasma des hepatektomierten Hundes einen goldgelben Farbstoff entdeckt den sie *Xanthorubin* nannten Vermutlich handelt es sich um ein Lipochrom aus der Nahrung (nach THANNHAUSER wahrscheinlich ein Carotinoid) das normalerweise durch die Leber zerstört wird aber sich im Blute anhäuft wenn das Organ versagt SIEDEL glaubt daß die Substanz mit Mesobilifuscin verwandt ist LEMBERG hat aus ihr ein Bilipurpurin dargestellt einen Farbstoff den H FISCHER in die Gruppe der pflanzlichen Phylloerythrine einreiht

Porphobilinogen und Aminolaevulinsäure

Zwei wichtige Zwischenprodukte der Biosynthese von Porphyrinen sind Porphobilinogen und δ Aminolaevulinsäure Sie werden auf Seite 750 und 765 besprochen

Eigenschaften und Bestimmung der Porphyrine

Eigenschaften der Porphyrine

H FISCHER hat alle freien Porphyrine in kristallinem Zustand erhalten jedoch sind ihre *Schmelzpunkte* schlecht definiert Aus diesem Grund zieht man es vor sie in ihre *Methylester* zu verwandeln die bei eindeutig bestimmten Temperaturen schmelzen und es gestatten die verschiedenen Farbstoffe zu identifizieren sowie ihre Isomere zu unterscheiden

Im Gegensatz dazu nimmt HAUROWITZ an (84), daß das Häm nicht an Histidinreste des Globins gebunden ist sondern frei steht seiner Ansicht nach ist es in die Oberfläche des Globinmolekuls eingebaut

Das hydrierte Hamoglobinmolekul kann nach PERUTZ schematisch als ein Ellipsoid dargestellt werden, in dem zwei Achsen 55 Å und die dritte 65 Å lang sind (auf Grund von Rontgenfeinstrukturuntersuchungen von Methämoglobinkristallen des Pferdes (135, 136)) Das Kristallwasser besteht aus einem eiweißgebundenen Anteil und aus freiem Wasser, das im Gleichgewicht mit dem Milieu steht

Auf Grund von Rontgenfeinstrukturuntersuchungen einer gesattigten Losung von menschlichem Hämoglobin kann dem nicht hydrierten Hämoglobin Kugel oder Zylinderform zugesprochen werden (146)

Die Dicke einer molekularen Schicht menschlichen Carboxyhämoglobins betragt 38 Å (61)

BOYES WATSON und Mitarbeiter halten es fur wahrscheinlich (22), daß die Oberflache des Molekuls nicht glatt ist sondern daß Gruppen verschiedener Längen daraus hervorragen Polypeptidketten bilden zum Teil parallele Schichten, die sich aneinander lagern, im innern Bereich des Moleküls kann man die Existenz dreier Schichten annehmen, im außeren die zweier kleinerer Jede dieser Schichten wird aus mehreren Polypeptidketten gebildet deren Zusammensetzung einem ausgefullten Sechseck entspricht, der Abstand zwischen den Ketten betragt 10 5 Å Die Aminosäurenreste dieser Ketten rollen sich in der fur die α Helix charakteristischen Weise ein

Die vier Hame, welche man als Scheiben von 15 Å Durchmesser und 3,7 Å Dicke darstellen kann (PERUTZ (137)) konnen im Globin entweder symmetrisch (Abb 168),



Abb 168 *Wahrscheinliche Verteilung der Hammolekule (Scheiben) auf der Oberflache des Globins (Kugel)*
Querschnitt durch das Hamoglobinmolekul

d h im gleichweiten Abstand voneinander (in einer Ebene an den Ecken eines Quadrates oder an den Spitzen eines Tetraeders) oder paarig angeordnet sein (210) im letzteren Falle mussen sich Glieder des gleichen Paares stärker anziehen

PERUTZ hat gezeigt, daß die vier Hame des Molekuls zueinander parallel angeordnet sein müssen und senkrecht zur Langsachse der parallelen Polypeptidketten stehen Durch Oxygenierung des Molekuls soll die Parallelität der Häme verschwinden

Die optischen und kristallographischen Eigenschaften weisen ebenfalls auf eine Veranderung der Bindung zwischen Häm und Globin im Verlauf der Oxygenierung hin In der nicht oxygenierten Form ist die Bindungsenergie geringer

Mit MICHAELIS (120) kann man sich vorstellen, daß eine der vielen Aufgaben des Globins darin besteht die Stellung der Häme festzulegen und sie voneinander getrennt zu halten, um die Bildung von Sauerstoffbrucken zwischen den Eisenatomen zweier Häme zu verhindern Diese Brucke wurde die Oxydation des zweiwertigen Eisens zu dreiwertigem erleichtern unter gleichzeitiger Reduktion des Sauerstoffes zu H_2O_2

Porphobilinogen (S 765 und 785) kann im Harn von Patienten mit akuter Porphyrie durch die rote Farbe, die es mit Ehrlichs Reagenz (p Dimethylaminobenzaldehyd) ergibt, nachgewiesen werden (WALDENSTRÖM (193)) Das Spektrum des so dargestellten Farbstoffes hat zwei Absorptionsbanden bei 515—535 mμ und bei 550 bis 575 mμ Von Urobilinogen und Stercobilinogen kann die rote Farbe dadurch unterschieden werden, daß sie im Fall des Porphobilinogens nicht in Chloroform übergeht (S 756) (WATSON (202))

Eigenschaften und Bestimmung des Hämoglobins und verwandter Farbstoffe

Das menschliche Hämoglobin weist mehrere Typen auf, das fötale, das Hämoglobin der Erwachsenen und anomale Hämoglobine, die bei Kranken mit bestimmten Anämien angetroffen werden An dieser Stelle sollen lediglich die ersten beiden beschrieben werden, außerdem die Eigenschaften des künstlichen Hämoglobins das als in vitro Verbindung aus nativem Globin und Hämatin mit darauffolgender Natriumhydrosulfitreduktion des gebildeten Meth imoglobins entsteht

Eigenschaften der Hämoglobine

Die *Kristalle von Oxy , Carboxy (Kohlenmonoxyd) und Methämoglobin* des Erwachsenen haben bipyramidale oder oktaedrische Form, die JOPE (94) auch im künstlichen Hämoglobin nachweisen konnte

Nach DRABKIN (43) gehören die Kristalle zum tetragonalen System, nach JOPE (95) zum orthorhombischen vermutlich können beide Systeme nebeneinander bestehen Reduziertes Hämoglobin besitzt eine andere Kristallform, die noch klarzustellen ist

Das fötale Oxyhämoglobin ist zweifellos von dem des Erwachsenen unterschieden nach BETKE und MEHNERT (17) gehört es zum tetragonalen System und zeigt Dodekaederform

Die *Löslichkeit* des Hämoglobins ändert sich nach der Art des Globins und ist für die einzelnen Derivate verschieden, so ist Oxyhämoglobin in Wasser löslicher als Hämoglobin Die Anwesenheit von Salzen sowie pH Änderung und Temperatur beeinflussen die Löslichkeit Bei einem bestimmten Salz nimmt, wenn alle anderen Bedingungen gleichgehalten werden die Löslichkeit als Funktion der Salzkonzentration ab COHN hat eine Gleichung aufgestellt die diese Beziehung beschreibt

$$\text{Log } S = \beta - K_s \frac{\Gamma}{2}$$

Dabei ist S die Löslichkeit, K_s die , Aussalzungskonstante ', $\frac{\Gamma}{2}$ die Ionenstärke und β die Löslichkeit, die man nach Extrapolation der Ionenstärke auf Null erhält (Abb 171)

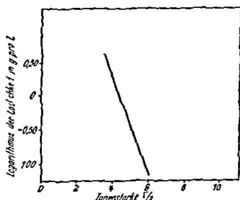
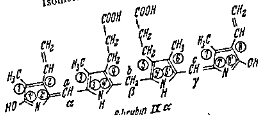


Abb 171 *Löslichkeit von Hämoglobin in Ammonsulfatlösungen als Funktion der Ionenstärke*

Isomerie der Gallenfarbstoffe



(Numerierung nach SIEDEL)

In der *vereinfachten Nomenklatur* von SIEDEL (174) und LEMBERG (105) bezeichnet das Präfix „Bili" oder „Bila" ein Tetrapyrrolmolekül, das die Struktur des Bilirubins IXα besitzt, die Art der Monocarbonbrücken wird vom Präfix nicht berücksichtigt, sie wird durch ein Suffix festgelegt. (Der Buchstabe α gibt an, daß das Protoporphyrinmolekül an der Stelle der Methinbrücke α geöffnet wurde.)

Wenn die Pyrrole durch drei Methenbrücken (—CH_2—) vereinigt sind, wird das Molekül Bilan genannt. Liegen eine, zwei oder drei Methinbrücken vor (—CH=), heißen die Farbstoffe Bilen, Bilidien oder Bilitrien. Die Stelle der Doppelbindungen wird entweder durch Buchstaben oder durch Zahlen festgelegt. Ist der Vinylrest zu Äthyl reduziert, so wird vor den Ausdruck „Bili" das Präfix „Meso" (Mesobilitrien = Mesobiliverdin).

In der Praxis verwendet man immer noch die Vulgärnomenklatur, die zwar durch den Gebrauch geheiligt ist, jedoch weder die Zahl noch die Stellung der Doppelbindungen berücksichtigt.

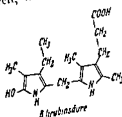
Die *Stellungsisomerie* der Gallenfarbstoffe hängt nicht von den Seitenketten ab, deren Stellung in den natürlichen Gallenfarbstoffen immer die gleiche ist, da die Öffnung des Porphyrinringes immer an der α-Methinbrücke erfolgt. Dagegen entsteht Isomerie durch die *unterschiedliche Stellung* des Wasserstoffs auf den Monocarbonbrücken mit Verschiebungen der Doppelbindung. Solche Stellungsisomere sind z. B. Mesobiliviolin und Mesobilirhodin.

Auch eine cis-trans-Isomerie ist theoretisch möglich. Im natürlichen Zustand wird jedoch nur eine Transstellung des Wasserstoffatoms der Methinbrücke (bezogen auf das nächstliegende Stickstoffatom) gefunden.

Optische Isomerie wird nur beim Vorliegen asymmetrischer Kohlenstoffatome, wie im Falle des Stercobilins, gefunden.

Bilirubin

Der erste Schritt zur *Aufklärung der Konstitution* von Bilirubin (Bilidien 2 a,7'c-durch analytische Methoden war die *Oxydation mit Chromsäure* (KÜSTER), wodurch, wie im Fall der Protoporphyrine, Hämatinsäure entstand. Dies bestätigt das Vorliegen von Pyrrolkernen, die in β-Stellung Methyl- und Propionsäuregruppen tragen. Die *Reduktion durch Jodwasserstoffsäure* in essigsaurem Milieu ermöglichte es PILOTY und THANNHAUSER (138, 139), saure und basische Pyrrole (Cryptopyrrolsäure und Cryptopyrrolcarbonsäure) sowie, als wesentliche Ausbeute dieser Reaktion, ein Dipyrrol, die Bilirubinsäure, darzustellen.



Hämoglobin und die Hämochrome, fehlt aber den Spektren der Porphyrine Diese Absorption scheint deshalb mit der Bindung zwischen Eisen und Protoporphyrin zusammenzuhängen Die Banden in weiterem Infrarot entsprechen dem Globin *weisen jedoch keine wesentlichen Unterschiede fur die Hamoglobine des* Erwachsenen und des Fotus auf

Die *Elektrophorese* nach TISELIUS zeigte 1944, daß die Wanderung des fotalen *Hämoglobins im elektrischen Feld* von der des Erwachsenenhamoglobins verschieden ist Heute verwendet man fur diese Untersuchung das Kohlenmonoxydhämoglobin und ersetzt die Tiseliusmethode durch die Papierelektrophorese Die unterschiedliche *Wanderungsgeschwindigkeit der beiden Hämoglobine beruht auf* ihrem isoelektrischen Punkt der fur das Erwachsenenkohlenmonoxydhämoglobin bei pH 6,91—6,94 und fur das fotale bei 6,97—7,03 liegt Bei pH Werten uber 7 1 wandern die Kohlenmonoxydhämoglobine zur Anode, bei pH Werten unter 6 9 zur Kathode Im ersten Fall besitzt das Kohlenmonoxydhämoglobin des Erwachsenen die großere Geschwindigkeit im letzteren das fotale

Oxyhamoglobin wird durch Denaturierung mit Natronlauge braun; diese Farbanderung geht mit einer Veranderung des Spektrums einher Ebenso verschiebt sich die Soretsche Bande und ihr Extinktionskoeffizient nimmt ab Die Denaturierungsgeschwindigkeit ist beim Erwachsenenoxyhamoglobin wesentlich großer als beim fotalen, eine Eigenschaft, die zur Unterscheidung und zur Messung ihrer Konzentrationen in Gemischen verwertet wird So war es moglich die Existenz fötalen Hämoglobins beim Erwachsenen zu beweisen DERRIEN und seine Mitarbeiter (42) haben gezeigt daß die alkalische Denaturierung des Methamoglobins von Neugeborenen viel rascher erfolgt als die des Oxyhamoglobins Auch das kunstliche Hämoglobin ist gegenuber der Einwirkung von Natronlauge viel labiler als das naturliche

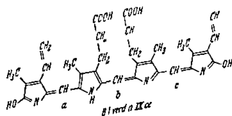
Bestimmung des Hamoglobins

Die Hamoglobinbestimmung kann von hamatologischen und von atmungsphysiologischen Gesichtspunkten aus betrachtet werden Im ersten Fall begnugt man sich … en bestimmt man das Verhältnis

Die Schwierigkeit der Bestimmung des Gesamthamoglobins beruht auf der Inhomogenität des Atmungsfarbstoffes im Blut, der als Hamoglobin, Oxyhamoglobin und inaktives *Hämoglobin* (Methämoglobin *Hamatin* oder *unbekannte* Farbstoffe), welches keinen Sauerstoff binden kann vorliegt

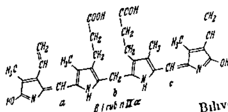
Photometrische Methoden, die auf einer einfachen colorimetrischen Bestimmung (TALLQVIST, SAHLI) beruhen, sind fur die Klinik *oft* ausreichend *Die spektrophotometrischen* Methoden erfordern die Umwandlung der verschiedenen Farbstoffe in eine spektralhomogene Substanz wenn man nicht die optische Dichte bei einer *Wellenlange messen will, bei der sich* die Kurven der verschiedenen Farbstoffe kreuzen

… Hamatin (HEIL … elt werden … h DRABKIN und BETKE (17) besteht die beste Methode in der Darstellung des Cyanmethamoglobins, dessen Absorption bei 540 $m\mu$ gemessen wird



Biliverdin IXα



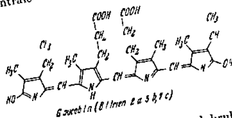


Bilirubin IXα

Auf Grund seiner Herkunft war es wahrscheinlich, daß *Bilirubin* wie das Hämatin an seinen Pyrrolkernen zwei Vinylgruppen trägt. H. FISCHER und PLIENINGER (58) haben diese Hypothese durch die *Totalsynthese* bestätigt. Durch eine Reihe komplizierter Reaktionen wurden Vinylneo- und Vinylisoneoxanthobilirubinsäure dargestellt, welche durch Kondensation Biliverdin (Bilitrien) ergaben. Behandlung von Biliverdin mit Hydrosulfit in alkalischer Lösung führte zu Bilirubin (Bilidien).

Biliverdin

Biliverdin (Bilitrien (2 a 5 b 7 c)) unterscheidet sich vom Bilirubin lediglich durch seine höhere Oxydationsstufe: die zentrale Methenbrücke (5 b) sowie das benachbarte Atom verlieren je ein Wasserstoffatom unter Bildung einer Doppelbindung. Biliverdin stellt ein Intermediärprodukt der chemischen und der biologischen Bilirubinsynthese dar; seine Struktur ist deshalb vollkommen bekannt. Durch Hydrierung der Vinylgruppen des Biliverdins erhält man Mesobiliverdin (Mesobilitrien), zu Unrecht auch Glaucobilin genannt; dieses kann aus Mesobilirubin durch die oxydierende Wirkung von Ferrichlorid in essigsaurer Lösung als Mesobiliverdin-Fe_2Cl_6-Komplex dargestellt werden.



Glaucobilin (Bilitrien 2 a 5 b 7 c)

Mesobilirubinogen und Urobilin

Die katalytische Reduktion von Bilirubin (H. FISCHER und HABERLAND (54)) führt zu einer Reihe von Abkömmlingen: Dihydrobilirubin (Sättigung einer Vinylgruppe), Mesobilirubin (Sättigung zweier Vinylgruppen), Dihydromesobilirubin (zusätzliche Sättigung einer Methinbrücke) und *Mesobilirubinogen* (Mesobilan: Sättigung der zweiten Methinbrücke). Diese Substanz ist mit dem *Urobilinogen*, das aus pathologischem Harn isoliert werden kann, identisch.

Mesobilirubinogen wird leicht dehydriert, wobei die zentrale Methenbrücke in eine Methinbrücke überführt wird, ohne die Seitenketten zu verändern; der dadurch entstandene Farbstoff ist *Urobilin IX α* (Mesobilen 5 b). Die Formeln des Urobilins wurden durch die Synthese (Kondensation der Isobilirubinsäure und des Aldehyds aus Neobilirubinsäure) bestätigt (SIEDEL und MEIER (175)). Das sehr instabile Urobilin zerfällt in einen violetten Farbstoff, Mesobiliviolin (Mesobilidien 2 a 6 b) und einen roten, Mesobilirhodin (Mesobilidien 2 a 4 b).

(174) die weiteren Umwandlungsmechanismen aufgeklärt. Die Salpetersäure wirkt auf die Doppelbindungen der terminalen Methinbrücken, und es entstehen an diesen Stellen Carbonylgruppen (Abb. 173).

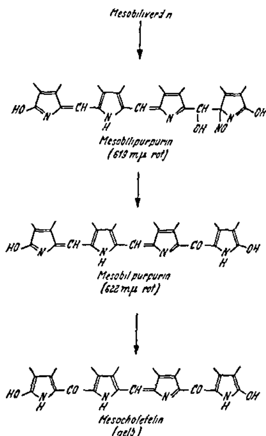
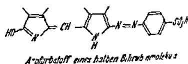


Abb. 173. *Die schrittweise Oxydation von Mesobiliverdin im Verlauf der Gmelinschen Reaktion*

Lange vor der van den Berghschen Reaktion haben Gilbert, Herscher und Posternak (67) die Gmelinsche Reaktion erfolgreich zur Bestimmung der Gallenfarbstoffe des Serums angewandt. Chabrol (28) hat diese Bestimmung wieder aufgegriffen und sie auf das oxydierbare Bilirubin des Serums, das dem direkten entspricht, angewandt.

Zahlreiche *andere oxydierende Substanzen* sind zur Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin vorgeschlagen worden, darunter Fe_2Cl_6 in essigsaurer Lösung und Wasserstoffsuperoxyd. Diese Methoden sind für die Bilirubinbestimmung in Galle und Harn geeignet.

Bei der *Diazoreaktion* entsteht durch die Einwirkung von salpetriger Säure auf Sulfanilsäure das Diazoreagens, und daraus bildet sich mit Pyrrolen, welche eine freie α- oder β-Stellung enthalten, ein Azofarbstoff. Die einzigen Gallenfarbstoffe, die mit dem Diazoreagens reagieren können, sind Bilirubin und Mesobilirubin. Da in den Pyrrolen dieser Substanz die α- und β-Stellungen besetzt sind,



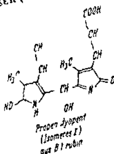
D Urobilin

Watson und seine Mitarbeiter (166 166[bis]) haben aus infizierter Galle auch eine Verbindung isoliert die die Ebene des polarisierten Lichtes im Gegensatz zum Stercobilin nach rechts dreht Dieses D Urobilin ähnelt in manchen Beziehungen (Spektrum) dem Urobilin IXα Es ist wahrscheinlich daß D Urobilin durch enzymatische Prozesse in Bacterien entsteht da man es auch durch Inkubation von Mesobilirubinogen mit infizierter Galle erhalten kann (201)

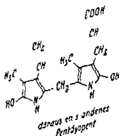
Dipyrrolderivate

Der Abbau von Hamoglobin kann auch zu Dipyrrolverbindungen fuhren die je doch weniger bekannt sind als die eigentlichen Gallenfarbstoffe Es handelt sich dabei um Propentdyopente Bilifuscin und Bilileukan die vor allem von Siedel (174) untersucht wurden Einige der Farbstoffe ahneln dem von Enderlen und Thannhalser (46) beschriebenen Xanthorubin

Propentdyopent ist eine farblose Substanz die durch Reduktion in alkalischem Milieu einen roten Farbstoff gibt dessen Absorptionsbande bei 525 mμ einen Gipfel zeigt daher der Name Pentdyopent (Pent 5 Dyo 2 Pent 5)



Propentdyopent (Isomeres I) aus Bilirubin



daraus entstandenes Pentdyopent

Stockvis hatte 1870 *Pentdyopent* im Harn von Leberkranken entdeckt Bingold (18) nahm 1934 die Untersuchung dieser Substanz neu auf und zeigte daß Propentdyopent als Vorlaufer des Pentdyopents im Blut mancher Kranker gefunden wird Er stellte auch fest daß im Blut nach Zusatz von Wasserstoffperoxyd Propentdyopent entsteht vorausgesetzt daß die Katalase durch Hitze inaktiviert wurde Er bewies damit die Herkunft des Propentdyopents aus der Zerstorung des Hamoglobins Ebenso fuhrt die Oxydation von Hämatin Bilirubin Urobilin aber nicht die von Stercobilin zu der gleichen Substanz Die Behandlung mit Hydrosulfit im Alkalischen fuhrt zu dem roten Farbstoff Pentdyopent der die Identifikation ermoglicht Der Gipfel der Absorptionsbande ist je doch je nach der Natur der Ausgangssubstanz (Hämatin oder Bilirubin) verschieden

H Fischer und seine Mitarbeiter haben die Unterschiedlichkeit der Propentd pente erkannt und bewiesen daß es sich nicht um Monopyrrolabkommlinge hand kann sondern um Pyrromethene oder Oxypyrromethene

Siedel und Moller (176) untersuchten das aus Bilirubin gewonnene Pro dyopent und schrieben ihm die unten abgebildete Formel zu obwohl noch g Unsicherheiten uber die Struktur bestehen

Wenn Hämin einer Oxydation unterworfen wird so konnen je nach dem gesprengten Methinbrucken vier Dipyrrolverbindungen entstehen Man kann saure und ein basisches Propentdyopent erhalten Siedel und Moller hal davon durch die Oxydation von Neoxanthobilirubinsaure mit Bleitetraacet tisiert

(174) die weiteren Umwandlungsmechanismen aufgeklärt. Die Salpetersäure wirkt auf die Doppelbindungen der terminalen Methinbrücken, und es entstehen an diesen Stellen Carbonylgruppen (Abb. 173).

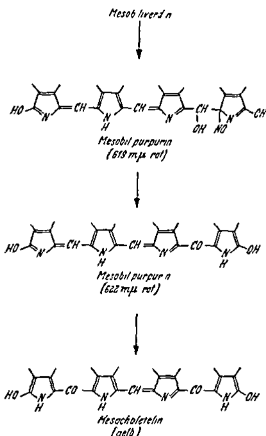
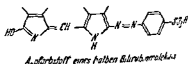


Abb. 173. *Die schrittweise Oxydation von Mesobiliverdin im Verlauf der Gmelinschen Reaktion.*

Lange vor der van den Berghschen Reaktion haben GILBERT, HERSCHER und POSTERNAK (67) die Gmelinsche Reaktion erfolgreich zur Bestimmung der Gallenfarbstoffe des Serums angewandt. CHABROL (28) hat diese Bestimmung wieder aufgegriffen und sie auf das oxydierbare Bilirubin des Serums, das dem direkten entspricht, angewandt.

Zahlreiche *andere oxydierende Substanzen* sind zur Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin vorgeschlagen worden, darunter Fe_2Cl_6 in essigsaurer Lösung und Wasserstoffsuperoxyd. Diese Methoden sind für die Bilirubinbestimmung in Galle und Harn geeignet.

Bei der *Diazoreaktion* entsteht durch die Einwirkung von salpetriger Säure auf Sulfanilsäure das Diazoreagens, und daraus bildet sich mit Pyrrolen, welche eine freie α- oder β-Stellung enthalten, ein Azofarbstoff. Die einzigen Gallenfarbstoffe, die mit dem Diazoreagens reagieren können, sind Bilirubin und Mesobilirubin. Da in den Pyrrolen dieser Substanz die α- und β-Stellungen besetzt sind



Azofarbstoff eines halben Bilirubinmoleküls

Die Porphyrine sind in den biologischen Medien wahrscheinlich kolloidal gelöst. In Wasser *lösen* sie sich bei neutraler Reaktion nicht, wohl aber in alkalischer oder saurer Lösung. Ein wichtiges Charakteristikum ist ihre *Salzsäurezahl*; sie ist durch diejenige Salzsäurekonzentration definiert, mit der zwei Drittel eines Porphyrins aus einem gleichen Volumen Äther extrahiert werden können.

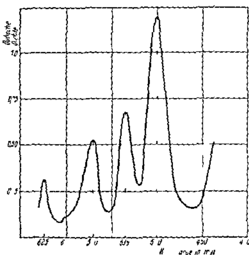


Abb. 169. *Spektrum von Uroporphyrin I methylester im Alkalischen.* (Vierbandiges Spektrum im Sichtbaren, eigene Messung.)

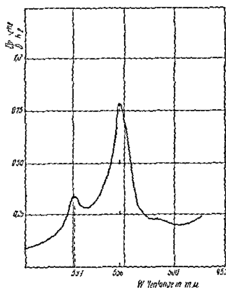


Abb. 170. *Zweiband ges Spektrum des freien Protoporphyrins in 2 n HCl* (eigene Messung).

Die *Spektren* der Isomeren sind identisch, die der verschiedenen Prophyrine etwas gegeneinander verschoben. An der Grenze des Ultravioletts liegt bei 400 mμ eine charakteristische Bande, benannt nach SORET. Im Sichtbaren wird das Spektrum sowohl vom Lösungsmittel als auch vom pH beeinflußt. Im Alkalischen zeigt es vier (manchmal sechs) Banden (Abb. 169), im Sauren zwei (Abb. 170).

Bei Ultraviolettbestrahlung zeigen die Porphyrine *rote Fluoreszenz*. Die maximale Fluoreszenz wird mit Woodschem Licht (3650 Å) erreicht.

Isolierung und Bestimmung der Porphyrine

Die verschiedenen Porphyrine können durch Chromatographie ihrer Methylester getrennt werden (51). Die Identifikation der freien Form erfolgt papierchromatographisch nach NICHOLAS und RIMINGTON (129). Diese langwierige und schwierige, aber nicht sehr quantitative Methode ist vor allem für die Forschung wichtig.

In der Praxis extrahiert und bestimmt man *Porphyrine* auf folgende Weise: Coproporphyrin I und III werden durch Äther extrahiert, das Waldenströmsche Uroporphyrin (S. 785) durch Äthylacetat, und Uroporphyrin I, das in all diesen Lösungsmitteln unlöslich ist, wird auf einem Calciumphosphatniederschlag adsorbiert (119). Die drei Gruppen der Porphyrine werden dann mit Salzsäure extrahiert und spektrophotometrisch bestimmt (RIMINGTON (148)).

können auf Grund der Arbeiten von PEDERSON und WALDENSTRÖM (133) nicht mehr aufrecht erhalten werden, diese Autoren haben gezeigt, daß das Serumbilirubin in jedem Fall an das Albumin gebunden ist. Heute neigt man der Ansicht zu, daß die Gallensalze die direkte Reaktion begünstigen. Diese Hypothese wird durch den immer wieder erhobenen Befund unterstützt, daß im Serum bei Ikterus das direkte Bilirubin gemeinsam mit gallensauren Salzen gefunden wird.

Mesobilirubinogen (Mesobilan) und Stercobilinogen sind die einzigen Farbstoffe, die mit Paradimethylaminobenzaldehyd in salzsaurem Milieu eine rote Farbe, *die Ehrlichsche Reaktion*, geben. In Anwesenheit von Natriumacetat kann die Farbe mit Chloroform extrahiert werden zum Unterschied von Porphobilinogen, das ebenfalls einen roten Farbstoff liefert, der in Chloroform jedoch *nicht löslich ist* (S. 750). Die Ehrlichsche Reaktion ist zur Bestimmung von Mesobilirubinogen und Stercobilinogen in Harn und Stuhl angewandt worden (SCHWARTZ (165)).

Tabelle 98. *Charakteristische Reaktionen der wichtigsten Gallenfarbstoffe*

	Bilirubin	Mesobilirubin	Mesobilirubinogen	Urobilin	Stercobilinogen	Stercobilin	Biliverdin	Mesobiliverdin
Gmelinsche Reaktion	+	+	O	O	O	O	+	+
Oxydation durch Fe_2Cl_6	+	+	O	+	O	komplex	O	O
Diazoreaktion	+	+	O	O	O	O	O	O
Ehrlichsche *Reaktion*	O	O	+	O (+ nach Behandlung mit Fe^{++} im Alkalischen)	+	O (+ nach Behandlung mit Fe^{++} im Alkalischen)	O	O
Schlesingersche *Reaktion*	O	O	O (+ nach Oxydation mit Jod)	+	O (+ nach Oxydation mit Jod)	+	O	O

Über den Mechanismus der Reaktion ist noch wenig bekannt. Paradimethylaminobenzaldehyd kondensiert sich mit Pyrrolen, die eine freie α-Stelle besitzen. Bei den Chromogenen der Galle kommt diese Verbindung nur an den terminalen Methen (—CH_2—)-Brücken mit oder *ohne Aufsprengung des Moleküls zustande*, denn die Blockierung der zentralen Brücke verhindert die Reaktion nicht, außerdem geben Farbstoffe, denen die terminalen Methenbrücken fehlen, wie z. B. Bilirubin die charakteristische Färbung nicht.

Ist das Eiweiß rein und monodispers entsteht dabei eine Gerade Auf Grund dieser Gesetzmäßigkeit haben Roche und seine Mitarbeiter (153) durch Untersuchungen der Kurven des Carboxyhämoglobins die Typen f f_1 und f_2 des fotalen Hämoglobins und a_0 a_1 und a_2 des Erwachsenenhämoglobins unterschieden

Die Absorption im Ultravioletten beruht auf den aromatischen Aminosäuren des Globins vor allem dem Phenylalanin das Licht zwischen 250 mμ und 270 mμ absorbiert Das Tryptophan des Erwachsenenhämoglobins ruft einen Gipfel bei 291 mμ hervor der bei fotalem Hämoglobin auf 289 8 mμ verschoben ist Diese geringe Verschiebung konnten Beaven und Holiday (9) benutzen mit Hilfe einer sehr genauen Technik das Verschwinden des fotalen Hämoglobins im Blute Neugeborener und Kleinkinder als Funktion des Alters zu verfolgen

Die *Absorption im Sichtbaren und im nahen Ultraviolett* wird durch Häm hervor gerufen aber durch die Art des Eiweißes ebenfalls etwas beeinflußt

Die *Soretsche Bande* zeigt den Ringschluß des Tetrapyrrolsystems und die Anwesenheit konjugierter Doppelbindungen an Sie liegt immer in der Gegend von 400 mμ ist jedoch verschieden fur Hämoglobin (425 mμ Oxyhämoglobin 414 5 mμ) Kohlenmonoxydhämoglobin (420 mμ) und Methämoglobin (406 mμ) dagegen ist sie bei Erwachsenen und fotalen Hämoglobinen identisch

Auch die *zwei Banden im Sichtbaren* bei 576 mμ (Bande α) und bei 540 mμ (Bande β) der Oxyhämoglobine sind beim Erwachsenen und beim Fotus gleich Durch Reduktion zu Hämoglobin entsteht eine einzige die *Stokessche Bande* deren Gipfel bei 555 mμ liegt (Abb 172)

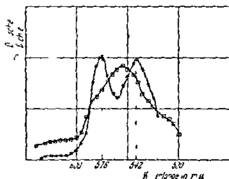


Abb 172 *Spektrum von Hämoglobin* (□ □ □) *und Oxyhämoglobin* (× × ×) (eigene Messung)

Auch das Spektrum des Kohlenmonoxydhämoglobins zeigt die α und β Bande jedoch sind sie hier verglichen mit denen des Oxyhämoglobins gegen kurzere Wellenlängen verschoben und durch Hydrosulfit nicht zu einer einzigen Bande reduzierbar

Methämoglobin verhält sich wie ein Indikator braun im sauren rot im alkalischen Bereich (Haurowitz (80) Vlès (190)) Dies bedeutet daß sich sein Spektrum je nach den pH Bedingungen andert In saurer Losung weist es eine schmale Bande im Roten (630 mμ) und eine breite im Blauen auf Im Alkalischen hat es zwei Banden in der Nachbarschaft der α und β Banden des Oxyhämoglobins, sowie eine weitere bei 500 mμ

Die Hämochrome zeigen ein Absorptionsspektrum das dem des Oxyhämoglobins ähnlich ist

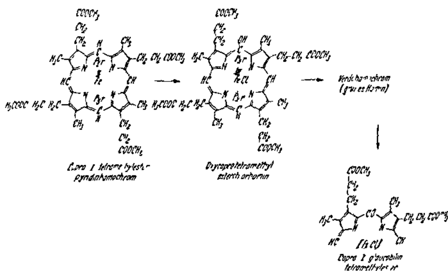
Die Spektren des Hämatins hängen von seiner Darstellungsweise ab Das saure Hämatin ähnelt in seinem Spektrum dem sauren Methämoglobin das zu Häm reduzierte Hämatin zeigt lediglich eine diffuse Bande zwischen 540 mμ und 580 mμ

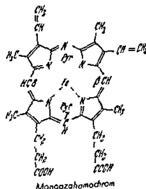
Das *Infrarotspektrum* ist zuerst von Vlès und später von Merkelbach untersucht worden der die Bande bei 0 92—0 95 μ gefunden hat Sie ist charakteristisch fur

Wenn das grüne Hämin nicht verestert ist, stellt es einen echten Komplex dar, der Eisen und Pyridin enthält. Es steht also den Hämochromen nahe. Dennoch besteht zwischen dem Pyridinhämochrom und dem grünen Hämin ein wesentlicher Unterschied, aus dem grünen Hämin kann das Eisen durch verdünnte Säure leicht entfernt werden,
ist Lem
stanz der ... zeigt die Öffnung des Ringes an, sollte aber nur auf Derivate der Hämochrome angewandt werden.)

Lemberg konnte auf Grund seiner Arbeiten ein Schema der Biliverdinbildung vorschlagen, das vom Hämochrom ausgeht und die oxydative Sprengung des Tetrapyrrolringes vor dem Austritt des Eisens und der stickstoffhaltigen Base annimmt.

Diese Art der Ringöffnung ist nicht allgemein anerkannt worden. H. Fischer und Libowitzky (107), die von einem Hämochrom des Coproporphyrins I mit symmetrischer Struktur ausgingen, erhielten einen Abkömmling mit einer Hydroxylgruppe am Kohlenstoff einer Methinbrücke, der sich dann unter Einwirkung von Sauerstoff leicht in ein grünes Hämin umwandelte. Im nächsten Schritt, welcher der Bildung eines künstlichen Gallenfarbstoffes vorangeht, ist der Tetrapyrrolring immer noch intakt, aber die Methinbrücke ist durch eine Carbonylgruppe ersetzt. Lemberg





Monoazahämochrom

stimmt dieser Formulierung nicht zu und zeigt im weiteren, daß im Fall des Abkömmlings des Protohämins durch die Wirkung von Ammoniak auf das grüne Hämin ein Monoazahämochrom entstehen kann. In diesem Farbstoff ist eine Methinbrücke durch ein Stickstoffatom ersetzt, woraus man schließen kann, daß der Ring vorher an dieser Stelle offen war. Später hat Lemberg zugegeben, daß auch ein Ringschluß durch eine Sauerstoffbrücke in Frage kommen könnte.

Eine *Bestimmung des Eisens* ermöglicht zweifellos die genaueste Hämoglobinbestimmung doch ist ihre Anwendung sehr schwierig Eisen wird nach Veraschung zum zweiwertigen reduziert und der mit α α Dipyridyl gebildete Komplex photometriert

Die *gasometrische Methode* (VAN SLYKE) beruht auf der Messung des Kohlenmonoxyds das bei der Umwandlung von Kohlenmonoxydhämoglobin zu Methämoglobin unter der Wirkung von Kaliumferricyanid frei wird

Zur *Identifizierung und spektrophotometrischen Messung anderer Blutfarbstoffe* bestimmt man im allgemeinen die Absorptionskurve im Sichtbaren (HEILMEYER (86)) In Sonderfällen (Methämoglobin) mißt man die optische Dichte bei zwei verschiedenen Wellenlängen und berechnet anschließend den Quotienten aus beiden Zahlen Sein Wert ist für jede Substanz charakteristisch

Eigenschaften und Bestimmung der Gallenfarbstoffe

Eigenschaften der Gallenfarbstoffe

Mit Ausnahme des Stercobilinogens und der Dipyrrolfarbstoffe hat man alle natürlichen Gallenfarbstoffe in kristallisiertem Zustand erhalten Sie sind in gewissen organischen Lösungsmitteln und in Essigsäure löslich in Wasser nur im Alkalischen In Gegenwart von Taurocholsäure geben sie kolloidale Lösungen

Die *Spektren* der Gallenfarbstoffe variieren mit der Zahl der Pyrrolkerne und der konjugierten Doppelbindung Die Dipyrrylmethene sind in der Regel intensiv gelb gefärbt und ihre Spektren zeigen zwei Absorptionsbanden bei 450 mμ und bei 250 mμ

Da Bilirubin aus zwei durch eine CH_2 Brücke verbundenen Dypyrrylmethenen besteht absorbiert es im Violetten mit einem doppelt so großen molaren Extinktionskoeffizienten wie das Dipyrrylmethen In Chloroformlösung beobachtet man das Maximum bei 450 mμ während es sich in alkalischer wässeriger Lösung gegen 430 mμ bis 440 mμ und im Serum unter dem Einfluß der Eiweiße (HEILMEYER (86)) gegen 470 mμ verschiebt

Bilirubin aus der Gallenblase des Hundes weist zwei Gipfel auf bei 460 mμ und bei 420 mμ (POLONOVSKI (140))

Die Spektren des Urobilins und des Stercobilins beruhen auf der Anwesenheit eines zentralen Dipyrrylmethens im Molekül Die beiden endständigen Pyrrole erhöhen den molaren Extinktionskoeffizienten

Das *Spektrum des Biliverdins ist von dem der vorgehenden Substanz verschieden* da in ihm vier Pyrrole durch konjugierte Methinbrücken (—CH=) verbunden sind Es weist eine starke Bande im nahen Ultraviolett und eine deutliche Bande im Rot mit einem Maximum bei 675 mμ auf

Nachweis und Bestimmung der Tetrapyrrolfarbstoffe

In der *Reaktion von* TIEDEMANN *und* GMELIN überlagert man nitrose Salpetersäure mit verdünntem ikterischem Harn wodurch eine Reihe farbiger Ringe entsteht grün rot orange gelb Mit reinem Bilirubin ergibt die gleiche Reaktion Biliverdin (grün) mit Mesobilirubin Glaucobilin (blau) von letzterem ausgehend hat SIEDEL

GRANICK (70) nimmt an, daß Hämin, welches nicht an eine stickstoffhaltige Base gebunden ist, sich in α-Hydroxyhäm und dann in einen Ketonkörper umwandelt, der sich an α öffnet und dadurch ein „Verdohäm" (ohne stickstoffhaltige Base) und im weiteren einen Ferrobiliverdinkomplex liefert. Dieses Schema stellt in gewisser Weise die *Anwendung der Vorschläge von H. FISCHER* und LIBOWITZKY auf das Häm dar (S. 758).

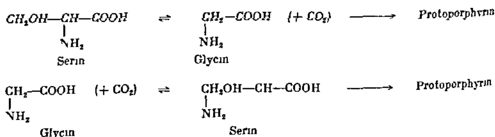
Biosynthese des Hämoglobins

Biosynthese des Protoporphyrins

SHEMIN und RITTENBERG (169) zeigten als erste, daß *Glycin die Stickstoffatome der Tetrapyrrolringe* liefern kann. Der oralen Aufnahme von Glycin, das einen Überschuß schwerer Stickstoffatome ($^{15}_{7}N$) enthielt, folgte eine Anreicherung des Isotops im isolierten Hämin. Vergleichende Untersuchungen bei der eiweißarm ernährten Ratte zeigten, daß die Aufnahme von Ammoniumionen, Glutaminsäure, Prolin, Leucin, Histidin oder Asparaginsäure mit schwerem Stickstoff nur zu einem sehr geringen Einbau von ^{15}N in Hämin führt. MUIR und NEUBERGER (122) haben weiter bewiesen, daß auch Äthanolamin kein direkter Vorläufer des Häms sein kann.

Im Laufe der Zeit suchte man nach einem biologischen System, welches einfacher als das Ganztier ist, um die excessive Verdünnung des zugeführten Isotops zu verhindern. ALTMAN und Mitarbeiter (2, 3) haben die in vitro Inkubation von Glycin mit Milzextrakten oder Homogenaten von Knochenmark als brauchbar erkannt. LONDON, SHEMIN und RITTENBERG (109, 110, 111) haben gefunden, daß Blut, welches Reticulocyten enthält (spontane oder experimentelle hämolytische Anämien), auch zur Hämsynthese befähigt ist, ohne daß jedoch eine direkte Beziehung zwischen der Zahl der Reticulocyten und dem Grad des Isotopeneinbaues besteht. Da kernhaltige Erythrocythen ebenfalls die Fähigkeit zur Hämoglobinsynthese in vitro besitzen, haben SHEMIN und seine Mitarbeiter für ihre Untersuchungen die Erythrocyten der Ente und Hämolysate daraus verwendet (168).

Im Verlauf der in vitro Inkubation kann auch Serin im gleichen Maße wie Glycin in Hämin eingebaut werden. *Die engen Beziehungen, die zwischen den drei Substanzen bestehen*, konnten auf zwei Arten wiedergegeben werden:



Bei Überschuß von gewöhnlichem Serin wird markiertes Glycin leicht in Hämin eingebaut, während markiertes Serin in Gegenwart von größeren Mengen nicht isotopem Glycin nicht eingebaut wird. Dies beweist die Richtigkeit der ersten Reaktionsformel.

schließt man daraus, daß die Moleküle im Verlauf der Reaktion in zwei Stücke zerschnitten werden. Dies geschieht vermutlich an der Stelle der zentralen Methenbrücken, wodurch zunächst Neo- und Isoneoxanthobilirubinsäure entstehen. Diese verbinden sich mit dem Diazoreagenz und geben in saurer Lösung einen roten Farbstoff, der die photometrische Bestimmung des Bilirubins ermöglicht. In alkalischer Lösung ist der gleiche Farbstoff grün. Die Reaktion, welche EHRLICH entdeckt hat, ist von VAN DEN BERGH (14) auf das Serum angewandt worden. Dieser Autor hat auch das wechselnde Verhalten des Bilirubins gegenüber dem Diazoreagens gezeigt.

Das Bilirubin im Serum von Kranken mit Hepatitis oder Verschlußikterus gibt die van den Berghsche Reaktion sofort. Es ist das „*direkte Bilirubin*". Im Gegensatz dazu reagiert das Bilirubin im Serum von normalen Personen oder von Kranken mit hämolytischem Ikterus überhaupt nicht oder nur sehr langsam. Es wird „*indirekt*" genannt. Reines kristallisiertes Bilirubin ist immer indirekt. Der Zusatz von *Äthanol* macht aus der indirekten Reaktion eine sofortige direkte Reaktion. Die beiden Bilirubine können im Serum auch gleichzeitig vorkommen, wobei einmal das eine, einmal das andere überwiegen kann.

Die Bestimmung des direkten Bilirubins erfolgt durch Zusatz von Diazoreagens zum Serum mit anschließender Colorimetrie. Gibt man Äthanol zu, so entspricht die rote Farbe dem Gesamtbilirubin, d. h. der Summe aus dem direkten und dem indirekten Bilirubin. Aus der Differenz zwischen dem Gesamtbilirubin und dem direkten erhält man dann den Wert für das indirekte.

Der Nachteil des Äthanols beruht auf der Fällung von Eiweißen, die einen Teil des Bilirubins adsorbieren. Um diese Nebenreaktion zu umgehen, haben THANNHAUSER und ANDERSEN (181) das Äthanol erst zugesetzt, wenn die direkte Reaktion beendet war. Andere Substanzen, welche ebenfalls das indirekte Bilirubin zur Reaktion bringen können, ohne jedoch dabei die Eiweiße auszufällen, sind im folgenden vorgeschlagen worden: Verdünntes Methanol (MALLOY und EVELYN (116)) und Coffeinbenzoat (JENDRASSIK und GRÓF (93)).

Auf Grund unterschiedlicher Löslichkeit ist es möglich, das indirekte Bilirubin mit Hilfe von Chloroform oder Benzol aus dem Serum zu extrahieren, während das direkte Bilirubin dort gelöst bleibt. Diese Extraktion mit organischen Lösungsmitteln ist jedoch häufig unvollständig. NAJJAR (124^{bis}) hat eine Methode mitgeteilt, bei der direktes und indirektes Bilirubin durch Kristallisation getrennt werden sollen.

Eine andere Methode der Bestimmung durch Diazotierung wurde von CHABROL (27) vorgeschlagen. Sie besteht darin, daß das Diazoreagens einer Verdünnungsreihe des Serums in Magnesiumsulfatlösung zugesetzt wird. Nach einer Viertelstunde erscheint an der Grenzfläche der beiden Lösungen ein farbiger Ring, der bis zu einer bestimmten Verdünnung bestehen bleibt und nach dieser Verdünnung den Namen Grenzring erhält. Mit dieser Methode mißt man Gesamtbilirubin.

Kinetische Untersuchungen der Diazoreaktion durch eine Reihe von Autoren führten zur Beschreibung sogenannter rascher, verzögerter und biphasischer Reaktionen. Die Ansicht von VAN DEN BERGH, nach der nur die Diazoreaktion, die innerhalb zwei Minuten nach dem Zusatz des Reagenses stattgefunden hat, direktes Bilirubin anzeigt, ist die einzig brauchbare geblieben.

Verschiedene Hypothesen sind aufgestellt worden, um das unterschiedliche Verhalten der beiden Bilirubine gegenüber dem Diazoreagens zu erklären. Man vermutet, daß die Anwesenheit von bestimmten Substanzen im Serum die direkte oder die indirekte Reaktion begünstigt. Theorien, welche diese Rolle den Eiweißen zuschreiben,

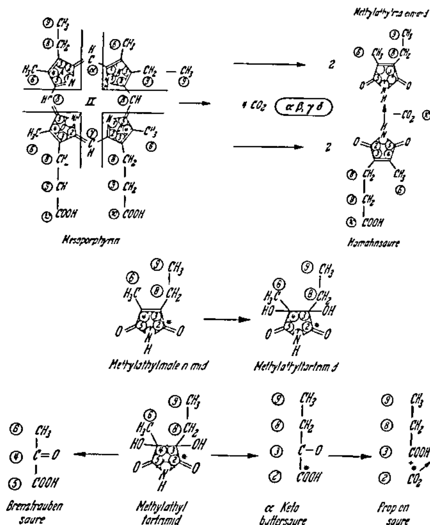


Abb 174 *Partieller Abbau des Mesoporphyrins zum Nachweis der Stellung radioaktiver Kohlenstoffatome bei Isotopenversuchen*

Zur Vereinfachung der Darstellung wurden die Pyrrolkerne und ihre Atome nach WITTENBERG bezeichnet und numeriert Die Zahl 7 gehort zur Carboxylgruppe des Essigsaurersters der zwar nicht im Mesoporphyrin und Protoporphyrin wohl aber im Uroporphyrin (S 766) der Grundlage der Nomenklatur vorkommt

Die gesamte Radioaktivität liegt in der α Ketobuttersaure welche den rechten Teil des Methylathyltartrimidmolekuls bildet Durch Decarboxylierung verliert diese Saure ihre Radioaktivitat welche sich dann im CO_2 wiederfindet Dies bedeutet daß der Kohlenstoff 2 des Methyläthylmaleinimids aus dem Glycin stammt

Zusammenfassend liefert also *Glycin die vier Stickstoffatome* der Pyrrole (Position 1) *die vier Kohlenstoffatome der Position 2* und *die vier Kohlenstoffatome der Methinbrucken*

Nachdem Glycin der Vorlaufer von nur acht Kohlenstoffatomen unter den 34 des Mesoporphyrinmolekuls ist haben neuere Untersuchungen die wichtige Rolle der *Essigsaure* in der Biosynthese der Porphyrine gezeigt

schließt man daraus, daß die Molekule im Verlauf der Reaktion in zwei Stucke zerschnitten werden Dies geschieht vermutlich an der Stelle der zentralen Methenbrucken, wodurch zunachst Neo und Isoneoxanthobilirubinsaure entstehen Diese verbinden sich mit dem Diazoreagenz und geben in saurer Losung einen roten Farbstoff, der die photometrische Bestimmung des Bilirubins ermoglicht In alkalischer Lösung ist der gleiche Farbstoff grun Die Reaktion welche EHRLICH entdeckt hat, ist von VAN DEN BERGH (14) auf das Serum angewandt worden Dieser Autor hat auch das wechselnde Verhalten des Bilirubins gegenuber dem Diazoreagens gezeigt

Das Bilirubin im Serum von Kranken mit Hepatitis oder Verschlußikterus gibt die van den Berghsche Reaktion sofort Es ist das „*direkte Bilirubin*" Im Gegensatz dazu reagiert das Bilirubin im Serum von normalen Personen oder von Kranken mit hämolytischem Ikterus uberhaupt nicht oder nur sehr langsam Es wird „*indirekt*" genannt Reines kristallisiertes Bilirubin ist immer indirekt Der Zusatz von *Äthanol* macht aus der indirekten Reaktion eine sofortige direkte Reaktion Die beiden Bilirubine konnen im Serum auch gleichzeitig vorkommen, wobei einmal das eine, einmal das andere uberwiegen kann

Die Bestimmung des direkten Bilirubins erfolgt durch Zusatz von Diazoreagens zum Serum mit anschließender Colorimetrie Gibt man Äthanol zu, so entspricht die rote Farbe dem Gesamtbilirubin d h der Summe aus dem direkten und dem indirekten Bilirubin Aus der Differenz zwischen dem Gesamtbilirubin und dem direkten erhalt man dann den Wert fur das indirekte

Der Nachteil des Äthanols beruht auf der Fällung von Eiweißen, die einen Teil des Bilirubins adsorbieren Um diese Nebenreaktion zu umgehen, haben THANNHAUSER und ANDERSEN (181) das Äthanol erst zugesetzt, wenn die direkte Reaktion beendet war Andere Substanzen, welche ebenfalls das indirekte Bilirubin zur Reaktion bringen konnen ohne jedoch dabei die Eiweiße auszufallen, sind im folgenden vorgeschlagen worden Verdunntes Methanol (MALLOY und EVELYN (116)) und Coffeinbenzoat (JENDRASSIK und GROF (93))

Auf Grund unterschiedlicher Loslichkeit ist es moglich, das indirekte Bilirubin mit Hilfe von Chloroform oder Benzol aus dem Serum zu extrahieren, wahrend das direkte Bilirubin dort gelost bleibt Diese Extraktion mit organischen Losungsmitteln ist jedoch häufig unvollständig NAJJAR (124[bis]) hat eine Methode mitgeteilt, bei der direktes und indirektes Bilirubin durch Kristallisation getrennt werden sollen

Eine andere Methode der Bestimmung durch Diazotierung wurde von CHABROL (27) vorgeschlagen Sie besteht darin daß das Diazoreagens einer Verdunnungsreihe des Serums in Magnesiumsulfatlosung zugesetzt wird Nach einer Viertelstunde erscheint an der Grenzflache der beiden Losungen ein farbiger Ring, der bis zu einer bestimmten Verdunnung bestehen bleibt und nach dieser Verdunnung den Namen Grenzring erhält Mit dieser Methode mißt man Gesamtbilirubin

Kinetische Untersuchungen der Diazoreaktion durch eine Reihe von Autoren fuhrten zur Beschreibung sogenannter rascher verzogerter und biphasischer Reaktionen Die Ansicht von VAN DEN BERGH, nach der nur die Diazoreaktion, die innerhalb zwei Minuten nach dem Zusatz des Reagenses stattgefunden hat, direktes Bilirubin anzeigt, ist die einzig brauchbare geblieben

Verschiedene Hypothesen sind aufgestellt worden, um das unterschiedliche Verhalten der beiden Bilirubine gegenuber dem Diazoreagens zu erklaren Man vermutet, daß die Anwesenheit von bestimmten Substanzen im Serum die direkte oder die indirekte Reaktion begunstigt Theorien, welche diese Rolle den Eiweißen zuschreiben,

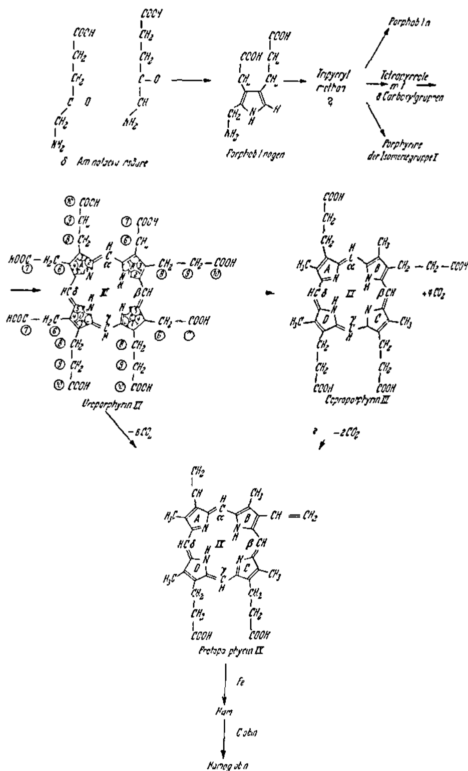
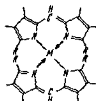


Abb 177 *Die Biosynthese des Hämoglobins*
(Die Biosynthese der Hämfermente verläuft vermutlich bis zum Häm auf dem gleichen Wege)



Metallderivate von Pyrromethenen (nach Porter [143])

Der Zusatz von Zinkacetat in alkalischer Lösung (*Schlesingersche Reaktion*) führt bei den Farbstoffen, die in einem Tetrapyrrolmolekül ein Dipyrrylmethen enthalten, zu grüner Fluorescenz. Urobilin und Stercobilin (oder ihre Chromogene nach Oxydation durch Jod) geben eine positive Reaktion. Eine Bestimmungsmethode für Urobilin und Stercobilin, die auf der Fluorescenz einer Verdünnungsreihe beruht, ist vorgeschlagen worden. Die Bestimmung durch Reduktion von Chromogen und daraufhin folgende Ehrlichsche Reaktion ist jedoch vorzuziehen. Tabelle 98 faßt die wichtigsten Reaktionen der Gallenfarbstoffe noch einmal zusammen.

Nachweis und Bestimmung der Dipyrrolfarbstoffe

Abgesehen von der einfachen Bestimmung des Propentdyopents (S. 747) ist die Identifizierung und Bestimmung der anderen Farbstoffe noch eine Aufgabe für die Forschung.

Umwandlung von Hämoglobin in Gallenfarbstoffe in vitro

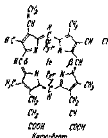
Man weiß seit langem, daß das Hämoglobin im tierischen Organismus in Gallenfarbstoffe umgewandelt wird, doch liegt der Mechanismus dieses Abbaues immer noch im Dunkel.

Nach der einfachsten Hypothese wird Häm vom Eiweiß gelöst und in Protoporphyrin umgewandelt, dessen Ring durch Sprengung der Methinbrücke aufgespalten wird. Diese Annahme ist mit Sicherheit falsch, weil *aus Protoporphyrin im Körper niemals Gallenfarbstoffe entstehen* und man auch keine chemische Möglichkeit kennt, Protoporphyrin in Bilirubin umzuwandeln. Es ist deshalb notwendig, eine andere Erklärung für die Biligenese zu finden.

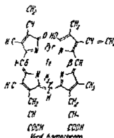
H. Fischer und Lindner (56) haben als erste gezeigt, daß in Pyridin gelöstes Hämin sich unter dem Einfluß von Hefe, Leberbrei oder Pyrrogallol in einen grünen Farbstoff umwandelt. Warburg und Negelein haben diese Tatsache im weiteren bestätigt (195): sie behandelten in Pyridin gelöstes Hämin mit Hydrazinhydrochlorid und erhielten *grünes Hämin*, das als Methylester kristallisiert werden konnte. Die Behandlung mit Jodwasserstoffsäure führte bei diesem Hämin, das Eisen und Chlorid enthielt, nicht zum Porphyrin, was beweist, daß im grünen Hämin der Tetrapyrrolring bereits offen ist.

Verdohämochrom

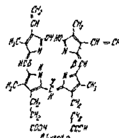
Lemberg (104) zeigte 1935, daß der Methylester des grünen Hämins ein Doppelsalz aus Fe_2Cl_6 und dem Dimethylester von Biliverdin ist; letzteres konnte er in kristallisierter Form erhalten.



Hämochrom



Verdohämochrom



Biliverdin

Dagegen synthetisierte das Knochenmark Globin rascher als die Milz, was auch vor Bestrahlung der Fall war Untersuchungen uber die experimentelle Berylliumanämie (STOKINGER (178)) haben keine Unterschiede in der Synthese der beiden Bestandteile des Hämoglobins, sondern lediglich eine parallelgehende Verlangsamung gezeigt Es muß weiter bemerkt werden, daß die Vorgange, welche zur Bildung anomaler oder foetaler Hamoglobine fuhren, noch nicht erforscht sind

Wenn auch unsere Kenntnisse uber den Einbau von Eisen in Protoporphyrin (69) noch mangelhaft sind, so sind sie doch noch besser als die uber die *Bindung des Hams an das Globin* Nach dem Eiseneinbau kann die COO⁻ Gruppe der Propionsäure des Protoporphyrins sich möglicherweise gegen zwei positiv geladene Gruppen an der *Oberfläche des Globins richten und dadurch die Eisenimidazolbindung herbeifuhren* (GRANICK (73)) Nach der Zerstorung des Hamoglobulinmoleküls kann das Globin wie das Eisen, wiederverwertet werden, wahrend das Protoporphyrin abgebaut wird

Cytochemie der Biosynthese des Hämoglobins

Im Verlauf schwerer Anämien kann die Leber und vor allem die Milz an der Hämoglobinsynthese teilnehmen Man kann infolgedessen dann auch an diesen Organen die normalerweise im Knochenmark stattfindenden Vorgange betrachten

Cytochemische Arbeiten uber das Knochenmark haben eine Reihe wichtiger Einsichten gebracht (ERRERA (48)) Der *Beginn der Hamoglobinsynthese* beim Menschen liegt vermutlich im Stadium der polychromatophilen Erythroblasten, das Ende (wenigstens bei Saugetieren) im Zeitpunkt des Verschwindens des Kernes Die Basophilie nimmt bereits vor dem Auftreten des Hamoglobins ab, ebenso verschwinden die Nucleolen, doch wird die Protoporphyrinsynthese nun erst eingeleitet BRACHET und JEENER (23) glauben, daß die Ribonucleinsaure und nicht die Deoxyribonucleinsaure an diesen Vorgangen beteiligt ist Die Abwesenheit des Zellkernes hemmt die Hämoglobinsynthese nicht, da die Reticulocyten dazu noch in der Lage sind die keine Deoxyribonucleinsaure mehr enthalten Der wesentlichste Zweck der Kerne wäre danach der Schutz der Microsomen in der Zelle Der Kernverlust aus den roten Blutkorperchen zieht den Verlust von Microsomen nach sich, die jedoch in den Reticulocyten noch hinreichend vorhanden sind, um die Hamoglobinsynthese sicherzustellen

Die Wichtigkeit der *Nucleinsauren*, die nicht nur an der Synthese der Proteidbin [illegible]

die Bildung von Purinbasen gehemmt wird, könnte die nicht verwertete [illegible] laevulinsaure zu Porphobilinogen kondensieren Storungen des Purinstoffwechsels die im Verlauf der *Porphyrien beobachtet werden, scheinen auf diese* Moglichkeit hinzudeuten

Faktoren, welche die Hämoglobinsynthese begunstigen

[illegible] der [illegible] bin

bildung gleichzeitig anregen

Choleglobin

Durch Behandlung von Hämoglobin mit Ascorbinsäure in gepufferten Lösungen bei Anwesenheit von Luft erhielt LEMBERG Choleglobin einen Farbstoff der Eisen und Globin enthält Die Reaktion findet nur statt wenn die Ascorbinsäure gleichzeitig oxydiert wird Es handelt sich also um eine gekoppelte Reaktion (106) Choleglobin besitzt eine Absorptionsbande im Roten (670 mμ) die unter dem Einfluß reduzierender Substanzen gegen die kurzen Wellenlängen verschoben wird Es wurde bis jetzt nicht in reinem Zustand dargestellt da es nur sehr schwer von überschüssigem Hämoglobin abgetrennt werden kann

Choleglobin kann auch durch die Wirkung von Wasserstoffperoxyd auf Hämoglobin dargestellt werden doch nimmt LEMBERG an daß dieses Oxydationsmittel bei Anwesenheit von Ascorbinsäure nur eine sekundäre Rolle spielt Tatsächlich kann die Reaktion durch Katalase die Wasserstoffperoxyd zerstört nur verlangsamt aber nicht aufgehoben werden

Die Struktur der prosthetischen Gruppen des Choleglobins ist nicht geklärt Sie kann mit der der Verdohämochrome nicht identisch sein da die Spektren verschieden sind Dennoch bestehen enge Beziehungen die gleiche Art der Darstellung durch Oxydoreduktion die Leichtigkeit mit der das Eisen abgehängt wird die Bildung von Biliverdin aus der einen sowie der anderen Substanz sprechen für eine Verwandtschaft

Setzt man einer choleglobinhaltigen Lösung Essigsäure zu so erhält man Gallenfarbstoffe die mit Äther extrahiert werden können Diese Tatsache beweist daß wenigstens in vitro Choleglobin ein Intermediärprodukt der Synthese der Gallenfarbstoffe sein kann Andererseits kann man auch aus normalen roten Blutkörperchen in essigsaurer Lösung mit Äther eine geringe Menge Farbstoffe extrahieren Ihr natürliches Vorkommen wird jedoch von GARDIKAS (63) angezweifelt der sie als Produkte der angewandten Reagenzien und der Anwesenheit von Sauerstoff ansieht da diese Farbstoffe auch aus kristallisiertem Hämoglobin durch ähnliche Behandlung dargestellt werden können Dagegen enthalten die Erythrocyten von phenylhydrazinvergifteten Tieren wahrscheinlich größere Mengen von Substanzen die mit dem Choleglobin verwandt sind GAJDOS und TIPREZ (62) haben gezeigt, daß die Substanz der Heinzchen Körperchen mit Choleglobin identisch ist eine Feststellung die LIÉBECQ (107[bis]) bestätigt hat

Man hat das Choleglobin von LEMBERG mit dem α *Pseudohämoglobin* von BARKAN in Beziehung gebracht ebenfalls eine Verbindung, deren labiles Eisen leicht durch Salzsäure abgehängt werden kann LEMBERG nimmt an daß die Substanz von BARKAN ein Cholehämochrom ist (d h denaturiertes Globin enthält) Aus dem Choleglobin kann das Eisen auch nach Einwirkung von Kohlenmonoxyd leicht abgespalten werden während das Eisen des α Pseudohämoglobins nach der Einwirkung von Kohlenmonoxyd stabil ist

Auch Beziehungen zwischen Choleglobin und Sulfhämoglobin werden erörtert Nach LEMBERG handelt es sich bei vielen Sulfhämoglobinpräparaten um eine Mischung von echtem Sulfhämoglobin und Choleglobin

Weitere Abbaumethoden für Hämoglobin in vitro sind vorgeschlagen worden KENCH und seine Mitarbeiter (98) haben gezeigt daß Methämoglobin Methämalbumin und selbst Hämatin durch gekoppelte Oxydationen mit Ascorbinsäure Gallenfarbstoffe bilden können

Durch die Wirkung von Bacterien auf die Nahrungsstoffe werden *Porphyrine* u der Mundhöhle, dem Dünndarm und der rechten Colonhälfte gebildet, sie werden durch den Stuhl ausgeschieden (150—400 γ in 24 Stunden, einschließlich Coproporphyrin I aus der Galle) Ein Teil wird durch den Darm resorbiert, gelangt in die Pfortader und kehrt über die Gallenwege in den Darm zurück Dieser enterohepatische Kreislauf erklärt, warum in der Galle Porphyrine aus dem Chlorophyll vorkommen Myoglobin oder Hämoglobin führen zur Bildung von Deuteroporphyrin das als symptomatisch für eine intestinale Blutung gelten kann, wenn der Patient fleischlos ernährt wird Bei Anwesenheit anomaler Darmflora können Häminderivate auch zu Protoporphyrin umgewandelt werden (VANNOTTI (186))

Stoffwechsel und physiologische Funktionen des Hämoglobins

Jeder Erythrocyt enthält 3 10^{-11} g Hämoglobin, 8 10^{-17} g freies Protoporphyrin und noch geringere Mengen Coproporphyrin Er enthält weiterhin die Fermente der Glykolyse eine Katalase, welche die Autoxydation des Hämoglobins verhindert und Kohlensäureanhydrase, ein wichtiges Ferment für die Atmung Das Stroma besteht in trockenem Zustand zu 60% aus Eiweiß und 36% aus Lipoiden, teilweise in Form von Lipoproteinen (S 633)

DRABKIN nimmt an, daß das *intracelluläre Hämoglobin* in übersättigter kolloidaler Lösung vorliegt Diese Ansicht beruht darauf, daß im sichtbaren Bereich das Spektrum des Farbstoffs in den Erythrocyten und in wäßriger Lösung das gleiche ist CHAIX und FROMAGEOT (31) fanden, daß die Soretsche Bande von 414 mμ in wäßriger Lösung auf 417 mμ in den Erythrocyten verschoben ist Diese Feststellung unterstützt die Hypothese von ADAMS, der die Existenz einer labilen Bindung zwischen Hämoglobin und Stromatin annimmt Außerdem hat DERVICHIAN (nach (10)) mit Hilfe von Röntgenfeinstrukturmethoden gezeigt, daß die Farbstoffmoleküle im Innern des Erythrocyten in bestimmter Weise angeordnet sind

Nach SHEMIN und RITTENBERG verläßt das Häm der Erythrocyten sofort nach seiner Bildung das dynamische Stickstoffgleichgewicht des Organismus, d h es nimmt nicht mehr am allgemeinen Stoffwechsel teil Die Möglichkeit von Austausch vorgängen zwischen alten und neugebildeten Zellen ist damit nicht ausgeschlossen (11)

Die einfache Lösung von Sauerstoff im Plasma (0 23%) würde nie ausreichen, um den Sauerstoffbedarf, der beim ruhenden Organismus in der Minute etwa 250 cm³ beträgt zu decken Es ist die *Aufgabe des Hämoglobins*, Sauerstoff *zu speichern und* aus den Alveolen der Lunge zu den Zellen *zu transportieren*

Die maximale Sauerstoffmenge die das Blut befördern kann, hängt vom Hämoglobingehalt ab 1 g Hämoglobin, das 0,00334 g Eisen enthält, kann beim Partiardruck des Sauerstoffs im Arterienblut (100 mm Hg) 1 34 cm³ Sauerstoff binden, 100 cm³ Blut, die 15 g Hämoglobin enthalten, besitzen deshalb eine theoretische Bindungsfähigkeit (Kapazität) von 20 1 cm³ Sauerstoff Das Gesamtblut kann also 1000—1200 cm³ Sauerstoff binden, da die Löslichkeit im Plasma nicht mehr als einige Kubikcentimeter beträgt

Die Sauerstoffbindung hängt von gewissen physikalischen Bedingungen ab Partiardruck von Sauerstoff, Kohlendioxyd, Temperatur und pH

Die Beziehung zwischen dem Partiardruck des Sauerstoffs und dem Oxygenierungsgrad des Hämoglobins wird durch die *Dissoziationskurve des Oxyhamoglobins* beschrieben Zur Festlegung dieser Kurve wird eine Hämoglobinlösung oder defibri

Nachdem dieser Punkt sichergestellt war, blieb nachzuweisen, ob der Stickstoff des Glycins in gleicher Weise und gleichzeitig in die vier Pyrrolkerne eingebaut wird. WITTENBERG und SHEMIN (207) haben Hämin in Metoxyhämatoporphyrin umgewandelt und das Molekül durch Oxydation gespalten. Sie konnten zeigen, daß die Hämatinsäure und das daneben erhaltene Methylmethoxyäthylmaleinimid den gleichen Gehalt an schwerem Stickstoff aufwiesen. MUIR und NEUBERGER (122) sind bei Versuchen an Kaninchen zu den gleichen Schlußfolgerungen gelangt. Auch ein Versuch an einem Kranken mit Polycythämie führte zum gleichen Ergebnis.

Im folgenden wandten sich die Untersuchungen der Herkunft der *Kohlenstoffatome des Hämins* zu. Es lag nahe anzunehmen, daß *Glycin* zur Synthese des Protoporphyrins nicht nur seinen Stickstoff, sondern auch seine Kohlenstoffatome liefert. ALTMAN (1) zeigte als erster den Einbau von ^{14}C (radioaktiv) aus Glycin in Häm. Nach der Zufuhr von in der *CH_2-Gruppe markiertem* Glycin findet man die Radioaktivität im Hämin und im geringeren Grade im Globin. Die Tatsache, daß die spezifische Radioaktivität des Hämins größer ist als die des Globins, beweist, daß der Einbau des Methenkohlenstoffs nicht ausschließlich eine Folge der allgemeinen Anreicherung des Körpers an ^{14}C ist. RADIN und seine Mitarbeiter (144) berechneten die Beziehungen zwischen der Zahl der eingebauten Stickstoff- und Kohlenstoffatome aus Glycin und zeigten, daß *acht Methengruppen gegenüber vier Stickstoffatomen gebunden werden*. An der Synthese müssen deshalb acht Moleküle Glycin beteiligt sein, von denen vier Stickstoffmoleküle im Laufe der Synthese verloren gehen.

Im weiteren mußte festgestellt werden, welche Kohlenstoffatome im Protoporphyrin aus der Methengruppe des Glycins stammen. WITTENBERG und SHEMIN einerseits (208), MUIR und NEUBERGER andererseits (123) führten gleichzeitig analoge Untersuchungen in dieser Richtung aus. Die ersten Autoren verwandten die Technik der Inkubation von Entenblut in Anwesenheit von Glycin, markiert an —CH_2—, die anderen führten das auf die gleiche Art markierte Molekül Kaninchen zu. Das isolierte Hämin wurde in Protoporphyrin umgewandelt, zu Mesoporphyrin reduziert und letzteres durch Chromsäure oxydiert (Abb. 174).

Das Kohlendioxyd, welches aus dem oxydativen Abbau stammte, wurde in Barytwasser als Bariumcarbonat aufgefangen und seine Radioaktivität gemessen. Die Ringe A und B gaben zwei Moleküle Methyläthylmaleinimid, die Ringe C und D zwei Moleküle Hämatinsäure.

Die vier Monopyrrole wiesen die gleiche spezifische Radioaktivität auf, ergaben jedoch nur 50% der Radioaktivität der Ausgangssubstanz. Das im Verlauf der Degradierung des

Radioaktivität

gleichmäßig auf

Tetrapyrrols verteilt ist.

WITTENBERG und SHEMIN haben die Untersuchungen weiter fortgeführt. Das Methyläthylmaleinimid, welches sie aus den Kernen A und B und aus der Decarboxylierung der Hämatinsäure der Kerne C und D erhielten, oxydierten sie mit Natriumchlorat zu Methyläthyltartrimid.

Diese Substanz wird ihrerseits durch Perjodat in zwei Ketonsäuren abgebaut, die chromatographisch getrennt und in ihre Dinitrophenylhydrazone übergeführt werden können.

Die Gleichgewichte der einzelnen Reaktionen sind dadurch verschieden daß die Oxygenierung eines Häms im Molekül die der anderen beeinflußt Die bisher vorgeschlagenen Gleichungen berücksichtigen zwar diese Tatsache, stimmen jedoch mit den experimentellen Messungen nicht vollkommen überein (ROUGHTON (158))

Eine Erhöhung des Partialdrucks des Kohlendioxyds führt zur Erniedrigung des pH und zu verringerter Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff Aus diesem Grund sind die Kurven für gleiche Sauerstoffsättigung bei Erhöhung des Kohlendioxydpartialdrucks nach rechts verschoben Dies bezeichnet man als *Bohr Effekt* (Abb 179) Die Sauerstoffbindung hängt auch von der Temperatur ab Da die Reaktion exotherm ist führt eine Temperaturerhöhung zu verminderter Affinität und zur Dissoziation der Sauerstoffbindung (Gesetz von LE CHATELIER)

Diese Eigenschaften erklären das physiologische Verhalten des Hämoglobins bei der *Sauerstoffversorgung der Gewebe* Bei einem Partialdruck von 100 mm Hg der im Arterienblut herrscht und nur wenig unter dem Partialdruck des Sauerstoffs vom Alveolargas liegt ist Hämoglobin unter normalen Bedingungen zu mindestens 95% gesättigt Ist die Sauerstoffaufnahme im Verlauf von Lungenkrankheiten gestört wird die Oxyhämoglobinmenge des Arterienblutes vermindert

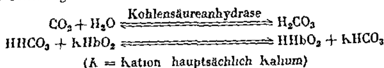
In den Kapillaren sinkt der Partialdruck des Sauerstoffes laufend und Oxyhämoglobin gibt einen Teil seines Sauerstoffes ab Dieser freigesetzte Sauerstoff *dient zur* Aufrechterhaltung der Konzentration des Sauerstoffes im Plasma der allein von den Geweben verwertet werden kann Die Bildung von Kohlendioxyd und die damit verbundene pH Erniedrigung sowie eine örtliche Temperaturerhöhung *beschleunigen* die Freisetzung des Sauerstoffes aus dem Hämoglobin

Das Venenblut welches zur Lunge zurückkehrt enthält 70—75% Oxyhämoglobin was einem Partialdruck von 35—40 mm Hg entspricht Dieser Oxyhämoglobingehalt des Venenbluts ist ein Mittelwert da die Sauerstoffausnutzung der einzelnen Körperteile sowohl von der Art der in ihnen enthaltenen Gewebe als auch vom Bewegungszustand abhängig ist

Wenn *Kohlendioxyd* das aus dem Gewebe stammt vom Plasma und dann von den *Erythrocyten aufgenommen* wird verwandelt es sich durch Verbindung mit Wasser in Kohlensäure Die Kohlensäureanhydrase der roten Blutkörperchen katalysiert diese Reaktion Die Kohlensäure vereinigt sich im Augenblick ihrer Bildung mit den vorhandenen Kationen und bildet Bicarbonate Die Kationen werden vom Hämoglobin geliefert Der Atmungsfarbstoff hat seinen isoelektrischen Punkt unterhalb des Blut pH und verhält sich deshalb im Blut wie eine schwache Säure

$$K_{HbO_2} = 1 \cdot 10^{-6,3} \quad K_{Hb} = 1 \cdot 10^{-6,9}$$

Da Kohlensäure eine größere Dissoziationskonstante besitzt verhält sie sich dem Hämoglobin gegenüber wie eine starke Säure *Die Kationenbindung kommt* nach folgender Gleichung zustande



$$CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons{\text{Kohlensäureanhydrase}} H_2CO_3$$
$$HHCO_3 + KHbO_2 \rightleftharpoons HHbO_2 + KHCO_3$$

(K = Kation hauptsächlich Kalium)

Dieses Gleichgewicht wird in den Kapillaren nach rechts verschoben Nachdem Oxyhämoglobin seinen Sauerstoff abgegeben hat ist es weniger sauer wodurch eine weitere $KHCO_3$ *Bildung begünstigt wird*

Einige Jahre früher hatten BLOCH und RITTENBERG (19) gefunden, daß Ratten, die mit deuterium(D)-markiertem Acetat ernährt wurden, die schweren Atome in das Hämin einbauten. In neuerer Zeit bewiesen PONTICORVO, RITTENBERG und BLOCH (142), daß ein Drittel der Wasserstoffatome aus dem Acetat stammt, das mit Deuterium an der CH_3-Gruppe markiert war. Diese Tatsache zeigte bereits die mögliche Rolle der Essigsäure als Vorläufer und führte zu dem Gedanken, daß ihre Kohlenstoffatome am Aufbau des Moleküls teilnehmen.

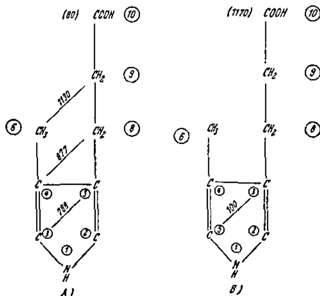
Drei Arbeitsgruppen waren an der Aufklärung dieser Verhältnisse beteiligt.

RADIN und seine Mitarbeiter (144) stellten fest, daß die Kohlenstoffe 4 und 6 im Protoporphyrinmolekül aus dem Methylkohlenstoff der Essigsäure stammen.

MUIR und NEUBERGER (123) machten eine ähnliche Feststellung bei Kaninchen und Ratte. Sie zeigten, daß der Methylkohlenstoff des Acetats sich gleichmäßig auf die vier Pyrrolkerne verteilt.

WITTENBERG und SHEMIN (208) gelang es aber erst, diese Untersuchungen zu vollenden, indem sie die Herkunft sämtlicher Kohlenstoffatome des Mesoporphyrinmoleküls aufklärten. Sie führten die bereits beschriebenen Abbauvorgänge weiter fort. Die Ketosäuren in der Form ihrer Phenylhydrazone wurden durch Kaliumpermanganat und Schwefelsäure decarboxyliert. Die Propionsäure, welche aus der *α-Ketobuttersäure stammte, wurde in Gegenwart von Schwefelsäure und Stickstoffwasserstoffsäure* (HN_3) zu Äthylamin abgebaut. Dieses wurde durch Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung in Essigsäure überführt. Die Essigsäure, die sowohl aus der Brenztraubensäure als auch aus der α-Ketobuttersäure stammte, wurde auf gleiche Weise decarboxyliert, wobei unter der Einwirkung der Stickstoffwasserstoffsäure Methylamin entstand.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, daß die Radioaktivität der Kohlenstoffatome im rechten und im linken Teil einander entspricht, jedoch um ein Atom verschoben ist. Die Zahlen auf den Schrägstrichen und in den Klammern der folgenden Textformel sind Impulse pro Minute nach Gabe von radioaktivem Acetat. A) markiert in $-CH_3$, B) in $-COOH$.



Auch diese Ergebnisse lassen sich zugunsten kurzlebiger Erythrocyten auslegen, welche ein Hämoglobin enthalten, das sich von dem der normalen Erythrocyten unterscheidet. Weitere mögliche Vorläufer des Stercobilins sind die Häminfermente (Katalase, Peroxydase, Cytochrome) sowie Myoglobin, obwohl die Zerstörung des letzteren mehr zu Bilifuscin als zu Stercobilin führt. Wenn man die eben erörterten Hypothesen ablehnt, muß man andererseits annehmen, daß die Stercobilinsynthese entweder auch von einfachen Substanzen ausgeht oder vom Abbau eines HämS, welches noch nicht mit Globin verbunden war. Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen faecalen Stercobilins beim Erwachsenen beträgt täglich 250—300 mg, davon stammen ungefähr 200 mg aus dem Hämoglobin, was einem täglichen Abbau von 0,83% der Erythrocyten entspricht.

Die in vitro Ergebnisse (S. 757) über die Bilirubinogenese können möglicherweise [illegible]

Diese Tatsachen stimmen mit der Hypothese von LEMBERG überein, der annimmt, daß die Anwesenheit von Eisen und einer stickstoffhaltigen Base für die Öffnung des Tetrapyrrolringes notwendig ist. Es ist jedoch gezeigt worden, daß die Injektion von Hämatin ebenfalls zu vermehrter Ausscheidung von Gallenfarbstoffen führt. Nach LONDON kommt [15]N aus dem Hämatin im Stercobilin in so hoher Konzentration vor, daß eine intermediäre Hämoglobinbildung ausgeschlossen ist.

Man kann also zusammenfassend nur sagen, daß die Anwesenheit des komplex gebundenen Eisens im Protoporphyrin notwendig ist, um die Bilirubinogenese einzuleiten, während die Anwesenheit von Globin nicht notwendig ist; die Passage durch das Choleglobin ist demnach möglich, jedoch nicht obligatorisch.

Der *Ort der Farbstoffbildung* ist lang diskutiert worden. MINKOWSKI und NAUNYN (121) schrieben allein der Leber die Fähigkeit, Bilirubin zu bilden, zu. Sie zeigten, daß die hepatektomierte Gans nach Injektion mit hämolysierenden Giften (Toluylendiamin oder Arsenwasserstoff) nicht ikterisch wurde, im Gegensatz zu Kontrolltieren, und faßten ihre Meinung folgendermaßen zusammen: „Ohne Leber kein Ikterus." VIRCHOW hatte indessen die Möglichkeit einer extrahepatischen Pigmentbildung vorausgesehen, und das von ihm in Blutextravasaten entdeckte Hämatoidin wurde von H. FISCHER als Bilirubin identifiziert. Beobachtungen von GUILLAIN über die Xanthochromie *des cerebrospinalen Liquors im Verlauf meningealer Blutungen bestätigen* das Vorkommen lokaler Biligenese.

Der offensichtliche Widerspruch zwischen den Versuchen von MINKOWSKI und den Feststellungen VIRCHOWS und seiner Nachfolger erklärt sich aus der Tatsache, daß das reticuloendotheliale System der Gans ausschließlich in der Leber enthalten ist, während das der Säugetiere eine nicht zu vernachlässigende extrahepatische Entwicklung aufweist. MANN und MAGATH (117) wiederholten die Versuche von MINKOWSKI am hepatektomierten Hund mit portocavaler Anastomose und stellten die Entwicklung von Ikterus fest. Durch die Injektion hämolysierten Blutes wurde diese Gelbsucht verstärkt.

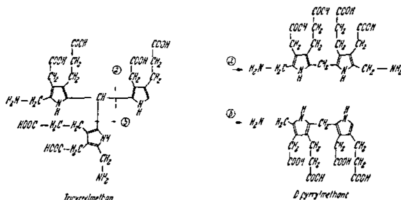


Abb 178 *Spaltung des hypothetischen Tripyrrylmethans in Dipyrrylmethane*
Je nachdem ob die Abspaltung eines Pyrrols bei a oder b erfolgt kommt es zu symmetrischen oder asymmetrischen Verbindungen

Man versucht heute, die vorherrschende Bildung der Porphyrine III dadurch zu erklären, daß man die Existenz einer Intermediärsubstanz zwischen dem Porphobilinogen und dem octocarboxylierten Tetrapyrrol annimmt (Corwin und Andrews), diese Substanz wäre ein *Tripyrrylmethan* (Abb 178) dessen Vorhandensein experimentell noch nicht nachgewiesen ist Seine Sprengung konnte zur Bildung von symmetrischen und asymmetrischen Pyrrolen führen die ihrerseits durch ein spezifisches Ferment vorzugsweise zu Uroporphyrin III vereinigt werden konnten Diese Erklärung ist indes zweifelhaft und kann der Kritik nicht widerstehen (Treibs (184[bis]))

Biosynthese des Häms, des Globins und die Vereinigung zu Hämoglobin

Es ist noch unbekannt, wie das *Eisen an Protoporphyrin* gebunden wird, obwohl eine qualitative Darstellung des Vorgangs bereits möglich ist (S 732)

Die Methengruppe des Glycins nimmt nur sehr wenig an der Biosynthese des Globins teil (Altman (1)) Im Gegensatz dazu findet man die Carboxylgruppe, welche nicht für die Hämsynthese verwertet wird im Globin wieder, wie das Grinstein und seine Mitarbeiter (77) gezeigt haben Weiterhin geht aus diesen Arbeiten hervor, daß sich das Globin, anders als die übrigen Eiweiße des Körpers, außerhalb der fortwährenden dynamischen Umwandlungsvorgänge im Eiweißstoffwechsel hält Aus diesem charakteristischen Verhalten und der Lebensdauer der roten Blutkörperchen, welche etwa 127 Tage beträgt, ließ sich berechnen, daß der Organismus täglich 0,8 bis 1% der gesamten Globinmasse synthetisiert

Muir und Neuberger (124) haben festgestellt daß die spezifische Radioaktivität der terminalen und der nichtterminalen Valinreste nach Injektion von markiertem Glycin identisch ist Diese Ergebnisse können mit der Annahme in Einklang gebracht werden, daß die Globinsynthese entweder durch gleichzeitige Kondensation von Aminosäuren oder durch rasch aufeinanderfolgende Bildung von Peptidbindungen durchgeführt wird

Die Schule von Altman (145, 161) hat Untersuchungen über die *Zusammenhänge zwischen der Globin und der Hämsynthese* unternommen Sie bestrahlten Kaninchen mit Röntgenstrahlen (800 r) und stellten fest, daß die Häminbildung in Milzhomogenaten zugenommen in Knochenmarkshomogenaten dagegen abgenommen hatte

Bilirubinabbau und Stercobilinogenbildung

Im Dünndarm findet keine bacterielle Reduktion des Bilirubins statt. Erst im Dickdarm wird die Substanz zu Stercobilinogen (*Tetrahydromesobilan*) *reduziert* (Abb. 183). Der Mechanismus dieser Reduktion ist von BAUMGARTEL (6) untersucht worden, der die Notwendigkeit der Einwirkung von zwei verschiedenen *Bacterien* zeigte.

Abb. 183. *Hämoglobinabbau*

Im Coecum wird unter dem Einfluß des Bacillus verrucosus (eines obligatorischen Anaerobiers) Cystin in Cystein umgewandelt. Durch eine Dehydrogenase des (aeroben) *Bacterium coli werden die Wasserstoffatome dieser Aminosäure* dann auf das Bilirubin übertragen, das dadurch zu Stercobilinogen wird, an dessen Existenz heute *kein Zweifel mehr besteht.*

Diese Umwandlung findet nur in Anwesenheit der Darmbacterien statt. Aus diesem Grunde scheidet das Neugeborene, *dessen Darm steril ist, normalerweise* nicht umgewandeltes Bilirubin (8,6 mg täglich) im Stuhl aus. Parallel mit dem Auftreten von *Bacterien im Darm nimmt diese Bilirubinausscheidung* zwar ab, die Stercobilinogen

Cobalt ist ebenfalls an der Hämopoese beteiligt

Pyridoxin soll den Einbau von Eisen begünstigen da Pyridoxinmangel zu einer Erhöhung des Plasmaeisens ohne gleichzeitige Hämolyse führt

Vitamin B_{12} das fördernd auf die Übertragung von Monocarbongruppen wirkt dürfte mehr auf die cytologischen Umwandlungen als auf die Synthese des Atmungsfarbstoffes einwirken

Walsh (194) hat gezeigt daß der Einbau von Eisen in Normoblasten durch *Folsäure* gesteigert wird Nach Arbeiten von Bénard und seinen Mitarbeitern (12) scheint die Folsäure auch mit der Protoporphyrinsynthese in Beziehung zu stehen Auch ein von Nizet (129[bis]) entdeckter Faktor im Plasma spielt möglicherweise eine Rolle

Man weiß seit Whipple daß die Hämoglobinsynthese gegenüber anderen eiweißverbrauchenden Reaktionen bei Unterernährung bevorzugt wird Besonders deutliche antianämische Eigenschaften besitzen gewisse *Eiweiße* Hämoglobin selbst Globin und Casein Aminosäuren und vor allem Methionin bewirken Besserung im Verlauf toxischer Anämien (Bénard Gajdos (12)) während Histidin und Leucin den durch Unterernährung bei Tieren erzeugten Anämien entgegen wirken

Stoffwechsel der Porphyrine und der Blutfarbstoffe

Stoffwechsel der Porphyrine

Die physiologisch vorkommenden freien Porphyrine sind Sekundärprodukte der Synthese des Hämoglobins nicht aber seines Abbaues der beim Menschen zur Bildung von Gallenfarbstoffen führt Im Gegensatz dazu sind Bacterien im Verdauungskanal in der Lage Chlorophyll Myoglobin oder Hämoglobin aus der Nahrung in Porphyrine umzuwandeln Außerdem können die gleichen Bacterien Tetrapyrrolringe aus einfachen Molekülen synthetisieren

So gibt es *endogene Porphyrine* die der Körper selbst synthetisiert und *exogene* welche aus Nahrungsstoffen nach Einwirkung von Microben stammen

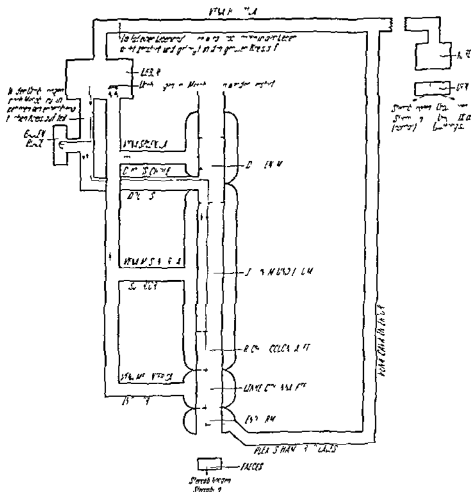
H van den Bergh und Grotepass (15) haben das freie Protoporphyrin der Erythrocyten entdeckt in 100 cm³ Blut kommen 40 γ vor neben einer geringen Menge Coproporphyrin (Watson (200)) Coproporphyrin ist auch im Plasma gefunden worden Das freie Protoporphyrin wird vermutlich in der Leber abgebaut obwohl es auch im normalen Harn nachgewiesen werden konnte Coproporphyrin I wird durch die Gallenwege ausgeschieden (200—270 γ in 24 Stunden) und durch den Harn auf direktem Wege oder nach intestinaler Resorption und Passage durch die Leber die es teilweise zerstört Coproporphyrin III wird ausschließlich durch die Nieren eliminiert Die Harnausscheidung der Coproporphyrine beträgt etwa 40 γ in 24 Stunden mit starken individuellen Schwankungen von 0—100 γ Ernährung körperliche Betätigung und Ruhe beeinflussen diese Werte Intravenös injiziertes Coproporphyrin III zeigt das umgekehrte Verhalten Es wird nämlich durch die Galle und nicht durch den Harn ausgeschieden Um diesen Widerspruch zu erklären nimmt man an daß das Coproporphyrin III nicht als solches sondern als ein Chromogen im Blute kreist das die Harnausscheidung bevorzugt Die Anwesenheit eines solchen Chromogens in frisch gesammeltem Harn ist nachgewiesen worden

freie Schweinegalle gibt (Versuche von von Müller) Dies beweist daß das aufgenommene Bilirubin im Darm in Urobilin verwandelt auf dem Wege der Pfortader *resorbiert und in die Galle* ausgeschieden wird Soweit es in den großen Kreislauf gelangt, wird es durch die Niere eliminiert McMaster und Elman (118) haben bei *Tierversuchen die gleichen* Ergebnisse erhalten unter Verwendung einer ‚alterkursiven Intubation', die es gestattete, die Galle einmal nach außen und einmal in den Darm abzuleiten, sie stellten fest, daß „Urobilinogen" nur dann erscheint wenn Galle in den Darm gelangt

Kreislauf und Ausscheidung der Chromogene

Die Diskussionen uber die Herkunft der Chromogene lassen sich bezuglich ihres Stoffwechsels weiterverfolgen

Nach Baumgartel (8) gelangt das in der Gallenblase gebildete Mesobilirubinogen in das Duodenum und wird dort durch Milz und Mesenterialvene wieder resorbiert



Al . . . Mesobilirubin (Bildchen a c) Meso-
. . . umgärtel
Stercobili
n peripheren
no
Kreislauf gelangt

niertes Blut in ein Tonometer gegeben und Sauerstoff von bekanntem Druck hinzugefugt Nachdem sich das Gleichgewicht bei 37° eingestellt hat, wird Oxyhamoglobin bestimmt Der Prozentsatz der Sättigung des Hamoglobins mit Sauerstoff und der Sauerstoffpartiardruck werden als Coordinaten bei der Darstellung verwendet (BARCROFT) Fur eine Losung von Hämoglobin in destilliertem Wasser nimmt diese Kurve die Form einer Hyperbel an (Abb 179), deren Gleichung aus dem Massenwirkungsgesetz entwickelt werden kann

$$\frac{(HbO_2)}{(Hb)\,(O_2)} = k$$

oder genauer

$$\frac{(HbO_2)\,(H_2O)}{(HbH_2O)\,(O_2)} = k$$

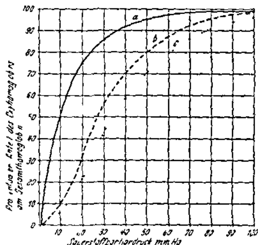


Abb 179 *Dissoziationskurven des Oxyhamoglobins* (nach BARCROFT aus (16))
a) Losung von Hamoglobin in destilliertem Wasser, b) defibriniertes Blut bei einem konstanten Kohlendioxydpartiardruck von 40 mm Hg, c) defibriniertes Blut unter einem konstanten Kohlendioxydpartiardruck von 90 mm Hg

Die Konzentration des gelosten Sauerstoffes ist seinem Partiardruck proportional, nach dem Henryschen Gesetz kann man die Konzentration durch den Partiardruck (p) und einen Proportionalitatsfaktor ersetzen und schreiben

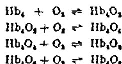
$$\frac{(HbO_2)}{(Hb)\,(p)} = K \quad \text{oder} \quad \frac{(HbO_2)}{(Hb)} = K\, p$$

durch Logarithmieren dieser Gleichung entsteht

$$\log \frac{(HbO_2)}{(Hb)} = \log K + \log p$$

Wenn man den Wert der Beziehung $\log \frac{(HbO_2)}{(Hb)}$ als Ordinate und $\log p$ als Abszisse aufträgt, erhält man eine Gerade, deren Extrapolation auf $\log p = O$ den Wert für $\log K$ gibt

Diese Formel gilt nicht mehr, wenn man die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins der Erythrocyten bestimmt, die eine S-Form aufweist (Abb 179), deren Gleichung noch nicht mit Sicherheit abgeleitet werden konnte Man nimmt an, daß die Verbindung des Sauerstoffes mit dem Hämoglobin an den vier oxygenierbaren Gruppen schrittweise erfolgt Der ganze Reaktionsverlauf kann folgendermaßen dargestellt werden



$$Hb_4 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_2$$
$$Hb_4O_2 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_4$$
$$Hb_4O_4 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_6$$
$$Hb_4O_6 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_8$$

sorbiert (Abb 185) Die *Leber scheidet sie wiederum aus dem Pfortaderblut* aus wodurch der enterohepatische Kreislauf geschlossen wird Wenn die Leber versagt kann sie die Chromogene nicht ausscheiden sie gelangen dann in den allgemeinen Kreislauf und werden durch die Niere zusammen mit den Farbstoffen die durch ihre Oxydation entstehen (Urobilin IXα und Stercobilin) ausgeschieden

Der Stuhl enthält sowohl Stercobilin als auch Stercobilinogen Watson hat darüber hinaus eine Substanz die mit dem Mesobilirubinogen verwandt ist und durch Oxydation zu Urobilin IXα führt abgetrennt Die Anwesenheit letzterer Substanzen wird jedoch von Baumgärtel angezweifelt

Im normalen Harn kommen Stercobilin (Watson (197)) und Stercobilinogen (Meyer) vor *Mesobilirubinogen und Urobilin IX dagegen nur bei bestimmten Ikterusformen*

Die Nachweis und Bestimmungsmethoden der Praxis gestatten die Unterscheidung der Chromogene oder ihrer Oxydationsprodukte nicht Lemberg und Baumgärtel haben jedoch Möglichkeiten dazu angegeben Die Kliniker bezeichnen vielfach die Summe der beiden Chromogene als Harn oder Stuhlurobilinogene und die Summe der beiden Farbstoffe als Urobiline (Tab 99)

Tabelle 99 Nomenklatur der Gallenfarbstoffe

Nomenklatur nach			Klinisch gebräuchliche Nomenklatur (nach Watson)
Baumgärtel	Watson	Lemberg	
Stercobilinogen Urobilinogen	Stercobilinogen Mesobilirubinogen	Tetrahydromesobilan Mesobilan	Urobilinogen
	Stercobilin Urobilin IXα	Tetrahydromesobilen b Mesobilen b	Urobilin

Abbau der Chromogene

dem Bilifuscin Vinylgruppen enthält die im Körper kaum aus Äthylgruppen gebildet werden dürften muß es direkt aus dem Bilirubin stammen

Mesobilileukan wird in der Galle aufgefunden wohin es durch den Abbau von Mesobilirubinogen in der Leber oder in der Gallenblase gelangen kann, man kann es auch im ikterischen Harn nachweisen da es in den Kreislauf übergeht

Daneben haben Thannhauser und Jenke (182) vor langer Zeit die Existenz eines Urobilins das unter dem Einfluß von Bacterien der Galle gebildet wird festgestellt Seitdem hat Watson (166[bis]) durch Inkubation von Mesobilirubinogen mit infizierter *Galle einen Farbstoff darstellen können* den er D Urobilin nannte Er nimmt an daß ein ähnlicher Vorgang in vivo bei Cholangitiden eine Rolle spielt Dementsprechend müßte erneut ausgeschiedenes Mesobilirubinogen der Ursprung dieses anomalen Pigmentes sein

Die Vielzahl weiterer Abbauprodukte der Chromogene und des *Bilirubins macht* auch heute noch eine nur annähernde quantitative Bilanz des Hämoglobinabbaues unmöglich

Darüber hinaus ist das Globin in der Lage, Kohlendioxyd als Carbamat zu binden. Dieses Phänomen ist beim Hämoglobin deutlicher als beim Oxyhämoglobin. So sind die Bedingungen, wie sie im Gewebe herrschen, sehr günstig für die größtmögliche Kohlendioxydbindung. Erreicht das Venenblut in der Lunge die Alveolen, laufen umgekehrte Vorgänge ab.

Das Hämoglobin verhindert Schwankungen im Blut-pH, die bei Abwesenheit eines regulierenden Systems eine Folge des Kohlendioxydtransportes wären. Die *Pufferfähigkeit des Atmungsfarbstoffes* wirkt in gleicher Weise auch gegen pathologische Acidosen, doch ist dieser Vorgang komplexerer Natur. Die vom Hämoglobin freigesetzten Kationen können indirekt zur Vergrößerung der Alkalireserve beitragen. Das Cl^--Ion dringt in die Erythrocyten ein, um sich dort mit dem Kalium zu verbinden. Dadurch wird eine äquivalente Menge Plasmanatrium freigemacht. Dementsprechend ist im Verlauf einer Acidose das Verhältnis $\frac{\text{erythrocytäres } Cl^-}{\text{plasmatisches } Cl^-}$ erhöht.

In Anwesenheit eines passenden Acceptors kann Hämoglobin den *Abbau von Wasserstoffperoxyd katalysieren* (Peroxydasewirkung). Auf dieser Fähigkeit beruht die Untersuchung von Stuhl oder Harn auf Blut. So ermöglicht Hämoglobin die Oxydation von Guajaktinktur, Benzidin oder Phenolphthalein mit Wasserstoffperoxyd.

JAYLE (92[bis]) hat gezeigt, daß das Hämoglobin sich wie eine Hydroalcoylperoxydase verhält und sich dadurch von den Peroxydasen der Milch und der Pflanzen unterscheidet, welche Hydroxyperoxydasen sind. Weiterhin haben POLONOVSKI und JAYLE (141) im Plasma ein Glykoprotein nachgewiesen, das mit Hämoglobin eine äquimolekulare Verbindung eingeht; diese Vereinigung eines Haptoglobins mit Hämoglobin verleiht dem Hämoglobin den Charakter einer Hydroperoxydase. Der Gehalt an diesem Globulin ist bei entzündlichen Zuständen erhöht, und seine Messung hat der Klinik wertvolle Einsichten gebracht.

Hämoglobinabbau und Biosynthese der Gallenfarbstoffe

Im Jahre 1874 zeigte TARCHANOFF, daß die Injektion von Hämoglobin eine vermehrte Ausscheidung von Gallenfarbstoffen hervorruft. Später haben STADELMANN sowie GILBERT und CHABROL (66) nach Hämolyse durch Toluylendiamin eine vermehrte Biligenese beobachtet. 1938 zeigten HAWKINS und WHIPPLE (85), daß Hämoglobin der normale Vorläufer des Bilirubins ist. Zu diesem Zwecke erzeugten sie bei einem Hund durch eine massive Ausblutung eine rasche Erythrocytenneubildung. Mit Hilfe einer Gallenfistel bestimmten sie die Ausscheidung der Gallenfarbstoffe, die zunächst 100 Tage konstant blieb, dann rasch und stark anstieg, um ihr Maximum nach dem 120. Tag zu erreichen und daraufhin wieder abfiel. Die Autoren schrieben diese Erhöhung der physiologischen Zerstörung der in der posthämorrhagischen Periode gebildeten großen Zahl von Erythrocyten zu und bestimmten dadurch außerdem die Lebensdauer der Erythrocyten mit im Mittel 120 Tagen.

Physiologischer Erythrocytenabbau

Nach den Ergebnissen von HAWKINS und WHIPPLE ist der Abbau des Hämoglobins eine unumgängliche Folge der Erythrocytolyse; andere Mechanismen spielen nur eine geringe Rolle. Die Tatsache, daß im Venenblut der Milz Erythrocyten gefunden werden, die weniger hämoglobinreich sind als die des Arterienblutes, läßt eine Eliminie-



Abb 186 *Congenitale Porphyrie* nach BOLGERT und CANIVET (21)

lich an den unbedeckten Körperteilen beobachtet wird (Abb 186 und 187) Sie tritt vorherrschend in der warmen feuchten Jahreszeit auf, während sie sich im Winter bessert oder ganz verschwindet

Der Ausbruch der Blasen erfolgt meist *im Verlauf einer einzigen Nacht*, manchmal geht ein mehr oder weniger starker Juckreiz voraus Der Durchmesser der Blasen beträgt 3—10 mm, sie enthalten eine seröse Flüssigkeit, die umgebende Haut erscheint gesund und weist keinen entzündlichen Rand auf Der Verlauf dauert einige Tage, es bildet sich eine schwarze Kruste, die zwar keine Narbe manchmal aber eine pigmentarme Stelle hinterläßt Histologisch gesehen bestehen die Blasen aus einer Abtrennung der obersten Epidermisschichten, die Bedekkung der Blase enthält eine pigmentreiche Malpighische Zellschicht (Abb 189) Chorion und Subcutis zeigen Befunde die auf eine atrophische Fibrose und Capillarläsionen ohne entzündliche Infiltrationen hinweisen (DEROT CANIVET und LALLOT (40bis))

Sekundäre Zeichen der Krankheit sind die Erythrodontie (welche nur die ersten Zähne betrifft) *die Hyperpilositas und chronische Störungen der Haut* Der Harn ist



Abb 187 *Congenitale Porphyrie* nach BOLGERT und CANIVET (21)

Stoffwechsel der Gallenfarbstoffe und ihrer Chromogene

Kreislauf und Ausscheidung des Bilirubins

Das Bilirubin, welches im Inneren der Zellen des reticuloendothelialen Systems entstanden ist, kreist als indirektes Bilirubin in Verbindung mit dem Serumalbumin, nicht aber dem Globin im Blut (PEDERSON (133)) (0,3—1,0 mg%). (Das sog. Bilirubinglobin gibt es wahrscheinlich nicht.) Wenn es in die Sinusoide der Leber gelangt, kann es von dort aus die Kupfferschen Sternzellen und die Disseschen Räume durchdringen und von den polygonalen Zellen aufgenommen werden; auf diesem Wege wird die Bindung an das Eiweiß gelöst, der genauere Ort der Lösung läßt sich nicht festlegen. Das Bilirubin wird wahrscheinlich an Gallensalze gebunden oder als Natriumsalz (direktes oder posthepatisches Bilirubin) in der Galle ausgeschieden (Abb. 182). In der Gallenblase kann es wieder resorbiert werden. Von der Galle gelangt das Bilirubin, begleitet von einer kleinen Menge Biliverdin, in das Duodenum, wo es in Abwesenheit von Gallensalzen wieder seinen indirekten Charakter erhält. Die Frage, ob Bilirubin auch aus dem Darm wieder resorbiert wird, wird widersprechend beantwortet. Versuche mit markiertem Bilirubin werden die Frage lösen.

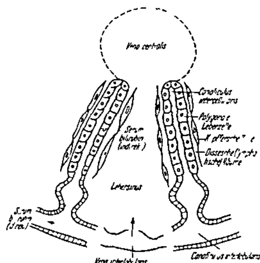


Abb. 182. *Schema eines Leberschnittes* (modifiziert nach WATSON)

Obwohl die hepatische Bilirubin-Clearance sehr groß ist, existiert beim Menschen eine Ausscheidungsschwelle, welche die physiologische Bilirubinämie erklärt.

Von der Niere wird prähepatisches Bilirubin nicht ausgeschieden. Die sehr schwache Bilirubinurie, die gelegentlich beim Normalen beobachtet wird, kann von einer geringen Menge posthepatischem Bilirubin im Serum herrühren, dessen Nierenschwelle wesentlich niedriger zu liegen scheint. Die meisten Autoren geben an, daß die Bilirubinämie das sechs- bis zehnfache des normalen Gehaltes erreichen muß, damit die Nierenschwelle überschritten wird; diese Angabe gilt nicht, wenn es sich um eine Hyperbilirubinämie des indirekten Typs handelt (hämolytischer Ikterus), bei der man auch mit sehr empfindlichen Methoden, wie der von HARRISON, eine Bilirubinurie nicht nachweisen konnte (WATSON (199)). Es scheint deshalb, daß die Höhe der sogenannten Nierenschwelle nicht so sehr vom Grad der Bilirubinämie als vielmehr vom physikalisch-chemischen Zustand des Farbstoffs im Blut abhängt; zahlreiche Versuche von BARAC haben dies bestätigt.

eintritt In anderen Fällen bildet sich der neurologische Befund langsam zurück und verschwindet, doch können immer wieder Anfälle auftreten, die zum Tode führen können Die anatomischen Veränderungen des Nervensystems bestehen aus degenerativen disseminierten Läsionen, die vorwiegend das periphere Neuron betreffen

Eine toxische Ursache für die akute Porphyrie konnte nicht nachgewiesen werden und man nimmt heute an, daß die Stoffwechselstörungen bei diesen Kranken immer im latenten Zustand vorliegen und lediglich durch bestimmte Substanzen (Barbiturate, Sulfonal, usw) manifestiert werden

Neben den beiden großen Typen der Porphyrie existiert eine Zwischenform, die *chronische Porphyrie*, *gemischte Porphyrie* oder *Porphyria cutanea tarda* genannt wird *Hierzu gehören Fälle, wo beim gleichen Kranken entweder gleichzeitig oder im Wechsel* Zeichen einer Photosensibilisierung der Haut und das schmerzhafte abdominelle Syndrom vorkommen. Es gibt auch Fälle, welche Hautveränderungen und abdominale und neurologische Zeichen aufweisen

Zum Schluß muß noch die *cutane Porphyrie des Erwachsenen* erwähnt werden, bei der die dermatologischen Manifestationen isoliert bleiben; sie ist eine verhältnismäßig häufige Krankheit, welche von BOLGERT, CANIVET und LE SOURD (21) (Abb 189 und 190) sorgfältig studiert wurde Neuerdings wurde gezeigt, daß in ihrem Verlauf gewisse Porphyrine in Form eines Kupfer (Cu^{++}-)Komplexes ausgeschieden werden (24)



Abb 189 *Histologischer Schnitt einer Hautblase bei der cutanen Porphyrie des Erwachsenen*

Wenn auch die tiefere Ursache, durch welche diese Porphyrien, „congenitale Irrtümer des Stoffwechsels", hervorgerufen werden, unbekannt ist, so ist es doch sicher daß es sich um eine *Störung der Biosynthese* und nicht des Hämoglobinabbaues handelt, wie man früher geglaubt hat Zur Erklärung dieser Störungen ist es zweckmäßig sich die verschiedenen Stadien der Biosynthese des Hämoglobins noch einmal zu vergegenwärtigen (Abb 191) LONDON (114 b), NEUBERGER (127) und GRINSTEIN (76) haben gezeigt, daß Glycin mit schwerem Stickstoff, welches Patienten mit congeni

ausscheidung jedoch noch nicht entsprechend zu. Kinder unter elf Jahren scheiden auf faecalem Wege täglich nur 2,7 mg aus, verglichen mit 250—300 mg der Erwachsenen. Diese Unterschiede sind durch die Art der Darmflora bedingt (GREENWALT und DAMESHEK (75)). Nach WATSON (199) findet vor der Bildung des Stercobilinogens eine Bildung von Mesobilirubinogen (Mesobilan) statt. Auch oral zugeführtes Mesobilirubin wird in Stercobilinogen umgewandelt, das gleiche kann in vitro durch Inkubation von Mesobilirubinogen mit Faeces in Anwesenheit eines Gallenfaktors erreicht werden. Die Umwandlung kommt nicht zustande, wenn die Versuchsperson, die Mesobilirubinogen zu sich nimmt, eine Gallenfistel mit vollkommenem Verschluß des Ductus choledochus hat. Auch die Inkubation mit acholischem Stuhl allein führt nicht zur Umwandlung, nur die Kombination von Galle und Faeces macht sie möglich. So scheint es, daß zwei Faktoren, der eine in der Galle, der andere im Stuhl notwendig sind, damit die Hydrogenierung von Mesobilirubinogen zu Stercobilinogen zustande kommt (Abb. 184 und 185).

Bildung von Mesobilirubinogen (Mesobilan, Urobilinogen)

Der Ort der Bildung des Stercobilinogens im Organismus kann nicht mehr bestritten werden. Beim Mesobilirubinogen und dem entsprechenden Farbstoff, dem Urobilin IXα, liegen die Verhältnisse anders und die verschiedensten Theorien sind aufgestellt worden. Die renale Theorie und die Theorie von HAYEM, der im Urobilin den Farbstoff der kranken Leber sah, sind heute überholt. Zwei Thesen verbleiben, welche die Bildung des Mesobilirubinogens entweder in das hepatobiliäre Gebiet oder in den Darm verlegen.

Nach BAUMGÄRTEL (8) findet die Umwandlung von Bilirubin zu Mesobilirubinogen im hepatobiliären Gebiet und vor allem in der Gallenblase unter der Wirkung eines spezifischen Enzyms statt (Abb. 184). Nach Ansicht dieses Autors geschieht die Umwandlung in stufenweiser Hydrierung: Bilirubin, Dihydrobilirubin, Mesobilirubin, Dihydromesobilirubin, Mesobilirubinogen. Dieser Stoffwechselvorgang ist vollkommen unabhängig von der Bildung des Stercobilinogens (Abb. 183). Nach WATSON und den Vertretern der intestinalen Theorie wird Bilirubin im Jejunum in Mesobilirubin und im rechten Colon unter dem Einfluß von Darmbacterien in Mesobilirubinogen umgewandelt (Abb. 185). Das Mesobilirubinogen seinerseits kann dann in Stercobilinogen übergehen.

BAUMGÄRTEL (7) stützt sich auf folgende Argumente: Bestimmte Gewebe (Leber, Hirn) können Bilirubin in Anwesenheit von Cystein, Glucose und Phosphat aseptisch in Mesobilirubinogen umwandeln. Dagegen sind die Darmbacterien nicht in der Lage, diese Umwandlung in vitro herbeizuführen. Durch Inkubation von Bilirubin erhält man immer Stercobilinogen und nicht Mesobilirubinogen. Der notwendige Reaktionsmechanismus dafür wäre die gleichzeitige Hydrierung der Methinbrücke, der Vinylgruppe und der endständigen Pyrrole (S. 746) ohne Bildung von Zwischenstufen. In den Ductus der Leber ist kein Urobilin anwesend, während es in der Gallenblase und im Ductus choledochus (Schmidtsche Sublimatreaktion) nachgewiesen werden kann, was für eine Bildung von Chromogen und einen entsprechenden Farbstoff in der Gallenblase spricht.

Diese Theorie hat keine allgemeine Anerkennung gefunden und man hat ihr folgende Argumente entgegengehalten: Bei Kranken mit einer Gallenfistel und vollständigem Verschluß des Choledochus wird Mesobilirubinogen weder in der Galle noch im Harn gefunden, während es wiederauftritt, wenn man diesen Kranken urobilin

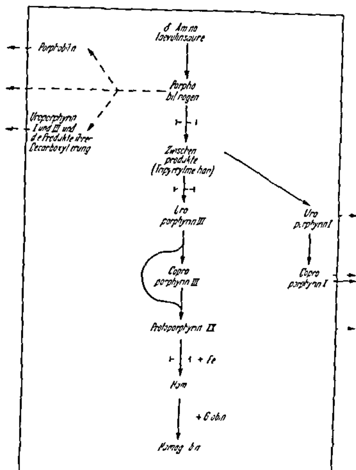


Abb 191 *Schema der Biosynthese des Hämoglobins und einiger ihrer Störungen*

⟶ normaler Syntheseweg und normale Ausscheidung
| —| Ort der Blockierung und
– – → Art der ausgeschiedenen Porphyrine bei akuter Porphyrie
|– – –| Ort der Blockierung und
– – → Art der ausgeschiedenen Porphyrine bei congenitaler Porphyrie
| | Ort der Blockierung und
→ Art der ausgeschiedenen Porphyrine bei Bleivergiftung

Symptomatische Porphyrinurien

Den echten Porphyrien können die symptomatischen Porphyrinurien gegenübergestellt werden Sie alle werden durch die vermehrte Ausscheidung der Coproporphyrine I oder III gekennzeichnet wobei gleichzeitig geringe Mengen verschieden carboxylierter Porphyrine mit Ausnahme der Uroporphyrine beobachtet werden Der Ausdruck Porphyrinurie ist schlecht gewählt, da auch die Ausscheidung von Porphyrin im Stuhl erhöht ist und häufig auch eine Vermehrung der Protoporphyrine in den Erythrocyten beobachtet wird Die Coproporphyrinurien sind zwar auf wohl definierte Ursachen zurückzuführen aber der Mechanismus ihrer Entstehung ist nicht in allen Fällen geklärt Die Tabelle 100 gibt einige dieser Ursachen wieder

während die Intermediärsubstanz Mesobilirubin erst im Jejunum und Ileum resorbiert wird. Über die Pfortader gelangen die beiden Verbindungen in die Leber, wo sie normalerweise so stark abgebaut werden, daß man sie weder in der Galle noch im Harn wiederauffinden kann (Abb. 184). Tatsächlich hat FISCHLER gezeigt, daß nach protocavaler Anastomosierung (Eckscher Fistel) Urobilinogen im Harn erscheint. Im Verlauf einer Leberinsuffizienz wird das Mesobilirubinogen nicht mehr vollständig durch die Leber zerstört und auf renalem Wege ausgeschieden. Stercobilinogen wird nicht im Dickdarm, sondern erst im Rectum resorbiert, gelangt durch die Plexus haemorrhoidales direkt in den großen Kreislauf, aus dem es durch die Niere eliminiert wird. Der nichtresorbierte Teil wird durch den Stuhl ausgeschieden.

Für die Anhänger der intestinalen Theorie werden die beiden im Colon gebildeten Chromogene teils durch den Stuhl ausgeschieden, teils durch das Pfortadersystem rere

Abb. 185. *Bildung, Kreislauf und Ausscheidung von Mesobilirubin (Bilidien a, c), Mesobilirubinogen (Mesobilan) und Stercobilinogen (Tetrahydromesobilan)* nach Ansicht der Vertreter der intestinalen Theorie.

—— Bilirubin, ····· Mesobilirubin, ∘∘ ∘∘∘ Mesobilirubinogen, — — — Stercobilinogen, ······ Mesobilirubinogen Urobilinogen, das bei Leberinsuffizienz in den großen Kreislauf gelangt.

Um die Bildung des Coproporphyrinüberschusses zu erklären muß man annehmen daß die Anhäufung von Protoporphyrin durch die Wirkung des Massengleichgewichtes zur Anhäufung stärker carboxylierter Porphyrine führt, die ihrerseits in Coproporphyrin umgewandelt werden

Gelegentlich ist der gestörte Eiseneinbau die gleichzeitige Folge von Eisenmangel und geschädigter Eisenbindung durch Protoporphyrin Dies ist der Fall bei den Anämien der *Infektionskrankheiten* und gewisser *Leukämien*

Krankheiten im Zusammenhang mit der Biosynthese des Globins

Es ist begreiflich daß in manchen Fällen die Synthesen von Häm und Globin nicht in gleichem Umfange ablaufen *Zuverlässige Beobachtungen über eine solche Asynergie* waren bislang nur auf experimentellem Gebiete (Wirkung ionisierender Strahlen) möglich London hat jedoch bei seinen Untersuchungen über die perniziöse Anämie Anzeichen dafür gefunden daß eine Hämbildung welche die Globinsynthese überwiegt die vermehrte Gallenfarbstoffbildung erklären konnte Im vorhergehenden Kapitel haben wir sie allerdings der Zerstörung von Hämoglobin, das durch vorzeitige Lyse von Zellen freigesetzt wird zugeschrieben Tatsächlich sind beide Hypothesen nicht unvereinbar denn das in den Erythroblasten synthetisierte Häm kann nur nach Hämolyse in den Kreislauf gelangen, ja man kann sogar die besondere Fragilität der *Erythrocyten der Tatsache zuschreiben, daß sie einen unvollständigen Farbstoff enthalten*

Strukturanomalien des Globins welche meist mit erheblichen Fehlbildungen der roten Blutkörperchen verbunden sind begleiten häufig wohl definierte pathologische Zustände *Es gibt eine ganze Reihe hämolytischer familiärer Anämien die durch das* Vorliegen eines anomalen Hämoglobins gekennzeichnet sind Sie sind die Folge einer *permanenten hereditären Störung die nur das Globin betrifft* da das Häm in allen Fällen das gleiche ist

Beim Hämoglobin dieser Anämien kann es sich um normales *fötales Hämoglobin* handeln oder um eindeutig pathologisches Die Nomenklatur der amerikanischen Autoren (20) ist *in Tabelle 101 zusammengestellt Die Nomenklatur von* Roche (103) ist komplizierter, da sie die Vielzahl der normalen Hämoglobine berücksichtigt von *denen wenigstens drei dem Erwachsenentyp* (a_0 a_1 a_2) und zwei dem fötalen (f_1 f_2) angehören

Eine *Verbesserung der Hämoglobintrennungen hat den Nachweis* ermöglicht daß *fötales Hämoglobin*, außer bei schweren Formen der hämolytischen Krankheiten des Neugeborenen, in kleinen Mengen bis mehrere Jahre nach der Geburt im Blut vorkommt Nach Roche sollen selbst beim Erwachsenen noch verschiedene fötale Hämoglobine vorkommen (f_1, f_2) Bei *pathologischen Zuständen* kann die *Menge des fötalen Hämoglobins stark vermehrt* sein entweder durch Persistieren oder durch Wiederherstellung fötaler Biosynthesewege Die Vermehrung des fötalen Hämoglobins bei den Erwachsenen ist für die *Thalassämie charakteristisch wo es entweder allein oder gemeinsam mit dem normalen Hämoglobin A* vorkommt Der Gehalt an fötalem Hämoglobin *ist bei der Thalassaemia major (Cooleysche Anämie)* wesentlich größer als bei der Thalassaemia minor Gruppe deren Mitglieder auch als Mittelmeeranämien bezeichnet werden

Krankheiten des Hämoglobinstoffwechsels

Unter diesem Titel werden Krankheiten zusammengefaßt, die aus bekannten oder unbekannten Gründen zu einer Störung des Stoffwechsels des Chromoproteins führen. Die Krankheiten der Erythrocyten gehören nicht hierher. Nur soweit sie Fragen des Hämoglobinstoffwechsels berühren, werden sie erwähnt.

Stoffwechselstörungen im Zusammenhang mit der Hämoglobinsynthese

Bei gewissen pathologischen Zuständen bleiben die normalen Vorgänge der Hämoglobinsynthese erhalten, *nur die Menge des gebildeten Farbstoffes wird verändert*. So ist in bestimmten Fällen von *aplastischen Anämien* die Hämoglobinbildung ver[illegible]

Mehrsynthese von Hämoglobin begleitet. (Im Falle von LONDON (112) das 2,5fache des Normalen.) Die primäre Ursache dafür ist noch vollkommen unbekannt.

Bei der *perniziösen Anämie* beobachtet man eine Anregung der Erythropoese durch *die Hyperplasie des Knochenmarkes, in dem anomale Elemente der erythrocytären* Reihe vorkommen (Megaloblasten). LONDON (113) hat gezeigt, daß das Stercobilin im Stuhl in den Tagen nach Zufuhr von isotopem Glycin reichlich ^{15}N enthält. Dies kann durch die Zerstörung junger Zellen im Knochenmark erklärt werden (S. 775). Die gesteigerte Erythropoese zeigt sich auch in vermehrter Bildung und Ausscheidung in Harn und Stuhl von Coproporphyrin I, einem Nebenprodukt der Synthese der Porphyrine III. In den seltenen Fällen aplastischer perniziöser Anämie, in denen das Knochenmark nicht mehr hyperplastisch ist, sondern versagt, wird keine Coproporphyrin-I-Ausscheidung mehr beobachtet.

Unter dem Einfluß von Leberbehandlung, Folsäure oder Vitamin B_{12} wird die Reifung der Erythrocyten wieder normal, die medulläre Hyperplasie verschwindet, die Zellen werden im Knochenmark nicht mehr zerstört, sondern gelangen ohne weiteres in den Kreislauf, wodurch die Anämie beseitigt wird. So geht der Zustand allmählich in den normalen über und die Überproduktion von Coproporphyrin I hört auf.

Krankheiten im Zusammenhang mit der Protoporphyrinsynthese

Die Porphyrien

Die Porphyrien sind *selbständige Krankheiten*, deren Grundursache eine Schädigung des intermediären Stoffwechsels gewisser Pyrrolverbindungen ist. Diese Definition schließt die sekundären Porphyrinurien, d. h. vermehrte Porphyrinausscheidungen auf Grund bekannter oder erforschbarer Ursachen, aus.

Seit den Arbeiten von GÜNTHER (78) und WALDENSTRÖM (191, 192) unterscheidet man zwei verschiedene Porphyrien.

Die *congenitale Porphyrie*, auch *Günthersche Krankheit* genannt, wird als recessive Eigenschaft vererbt und macht sich meistens schon in früher Kindheit bemerkbar. In dem bereits von GÜNTHER und später von THANNHAUSER (180) eingehend beschriebenen Fall des Patienten Petry begann die Krankheit im Alter von einem Jahr. Durch den Einfluß des Lichtes entsteht eine bullöse Hautveränderung, die meistens als Hydroa vacciniforme, seltener als Epidermolysis bullosa auftritt und ausschließ

(Liguori (108)) und die Spektralanalyse der Bande des Tryptophans gestatten seinen Nachweis. Bei der Thalassaemia major findet man 90% Hämoglobin *F*, während es bei den Formen der Thalassaemia minor nur 1 bis 10% ausmacht. Roche (155) glaubt, daß das Hämoglobin f_1 vorherrscht und daß keine qualitativen Abartigkeiten d[illegible]
[illegible]

Die Sichelzellanämie oder *Drepanocytose* ist eine chronische, hereditäre, familiäre und hämolytische Krankheit, die bei Angehörigen der schwarzen Rasse sowie bei ihren weißhäutigen Nachkommen beobachtet wird (K. Singer (177bis)). Die Sichelzellbildung, welche die Folge einer *physikochemischen Veränderung* des *Hämoglobins S* ist, tritt unter dem Einfluß des niedrigen Sauerstoffpartiardrucks im Venenblut auf und kann zu Thrombosen führen. Neben der eigentlichen Krankheit kommen klinisch symptomlose Formen vor, in deren Verlauf die Sichelzellbildung weniger deutlich ist, so daß sie nur bei starken Erniedrigungen des Sauerstoffpartiardruckes beobachtet wird.

Die große Form wird klinisch durch eine hämolytische Anämie mit Subikterus, durch Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen und Schmerzen in der Milzgegend gekennzeichnet; gelegentlich sind die Schmerzen so stark, daß sie ein akutes Abdomen vortäuschen und zu unnötigen Eingriffen führen. Bei der Untersuchung werden außer der Anämie eine deutliche Splenomegalie, Knochendeformierungen und sehr charakteristische Unterschenkelgeschwüre über den Knöcheln beobachtet. Das große Herz zeigt häufig eine Sinusarrhythmie. Die neurologischen Zeichen sind je nach dem Ort cerebraler Thrombosen verschieden.

Im Blut besteht eine normocytäre, gelegentlich macrocytäre Anämie (1—2 Millionen Erythrocyten pro mm³) mit Leucocytose. Das Vorkommen von Normoblasten und Reticulocyten zeigt die vermehrte Blutneubildung an, ebenso die Erythroblastenvermehrung im Knochenmark. Der hämolytische Charakter der Anämie wird durch die Hyperbilirubinämie und die Vermehrung von Stercobilin im Stuhl deutlich. Die Diagnose geschieht mit Hilfe der Sichelzellbildung in einem Tropfen Blut, der zwischen Objektträger und Deckgläschen eingesiegelt und nach einigen Stunden untersucht wird. Hierbei werden folgende charakteristische Veränderungen beobachtet: Abflachung der einen Seite des Erythrocyten mit Ausbuchtung der anderen, Vergrößerung des Durchmessers mit folgender Elongation, Ausbildung von Sicheln und Formierung von Fäden. Im sauerstoffreichen Blut wird das Phänomen nicht beobachtet.

Die Entwicklung der immer tödlich verlaufenden Krankheit kann sich über viele Jahre hinwegziehen mit aufeinanderfolgenden Remissionen und Exacerbationen. Der Kranke wird schließlich durch eine intercurrierende Krankheit, häufig auch durch Tuberkulose oder Herzversagen, dahingerafft.

Im Gegensatz zu der klinischen Form steht die Gutartigkeit der einfachen Sichelzellbildung ohne Anämie, welche mit einem langen Leben vereinbar ist. In diesen Fällen ist eine viel stärkere Verringerung des Sauerstoffpartiardrucks zur Sichelzellbildung notwendig.

Genetisch betrachtet besteht bei der schwarzen Rasse ein Gen der Sichelzellbildung, das bei Heterozygoten lediglich zur Veränderung ohne klinische Folgen führt, während die Homozygoten die Drepanocytose zeigen.

braunrot, ziemlich dunkel; die Porphyrinurie ist massiv und beträgt oft 10—50 mg täglich. Sie besteht zu $^8/_{10}$ aus Uroporphyrin I und zu $^2/_{10}$ aus Coproporphyrin (Abb. 157) sowie aus Porphyrinen mit 5, 6 und 7 Carboxylgruppen. Porphobilinogen kann nie nachgewiesen werden. Auch im Stuhl ist die Porphyrinausscheidung sehr stark. Der Porphyringehalt der Erythrocyten und des Plasmas ist erhöht.

Der Verlauf der congenitalen Porphyrie ist chronisch mit Verschlimmerungen im Sommer. Die Krankheit selbst gefährdet das Leben nicht, aber auf die Dauer verstärkt sich der dystrophische Zustand. An Nase, Ohrläppchen und Fingern zeigen die Eruptionen eine nekrotisierende, verstümmelnde Tendenz. Eine Sklerodaktylie mit Sehnenkontrakturen kann Gebrauchsunfähigkeit von Fingern und Händen verursachen. Die Kachexie schreitet fort und eine intercurrierende Krankheit kann das Leben beenden. Im Fall des Kranken Petry konnte die Todesursache trotz der vollständigen Sektion durch Borst und Königsdörffer nicht befriedigend geklärt werden und seitdem wird von einigen Autoren die Möglichkeit erwogen, daß eine progressive hämolytische Anämie zum Ableben führt. Regelmäßiger Sektionsbefund sind Porphyrindepots in allen Organen (Uroporphyrin I) und besonders in den juxtaepiphysären Regionen der Knochen, die dadurch eine rötliche oder braune Farbe erhalten können.

Die *akute Porphyrie* ist eine familiäre Krankheit, welche dominant vererbt wird und in der ersten Hälfte des Lebens auftritt. Sie wird durch zwei Arten von Symptomen gekennzeichnet. Ein abdominales schmerzhaftes Syndrom ist oft der Beginn der Krankheit und kann leider gelegentlich zu chirurgischer Intervention führen. Die Schmerzen bilden sich zurück und ein neurologisches Syndrom erscheint einige Tage später. Es besteht im wesentlichen aus Lähmungen, einer Abwesenheit der Sehnenreflexe und einer amyotrophen Störung, wodurch ein polyneuritisähnliches Bild vorgetäuscht werden kann. Diesen beiden Syndromen schließen sich Störungen des Allgemeinbefindens und der Psyche an.

Der Harn wird mehr oder weniger hell gelassen, dunkelt jedoch nach einigen Stunden nach. Es besteht eine deutliche Porphyrinurie. Das vorherrschende Porphyrin ist ein besonderes Uroporphyrin, manchmal Waldenströmsches Uroporphyrin (Abb. 188) genannt, das eine Verbindung aus Uroporphyrin III und I, in der das Isomere III überwiegt, sein dürfte und das als Zinkkomplex ausgeschieden werden kann (41). Auch die Ausscheidung anderer mehr oder weniger carboxylierter Pigmente ist erhöht (25). Porphobilinogen wird immer gefunden und ist für die akute Porphyrie spezifisch (S. 765). Ein Teil des Chromogens wird in Porphobilin umgewandelt, einen urobilinähnlichen Farbstoff, der die Seitenketten des Uroporphyrins trägt und dem Harn seine dunkle Farbe verleiht.

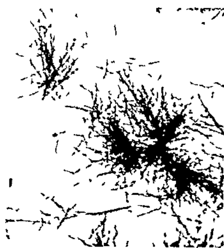


Abb. 188. *Waldenströmsches Uroporphyrin* (25)

Im Verlauf der Krankheit dehnen sich die neurologischen Zeichen aus, so daß manchmal das Landrysche Syndrom entsteht und der Tod durch bulbäre Lähmung

[9] Thannhausers Lehrbuch

Die Aufklärung der Anomalien des Hämoglobinmoleküls wird jedoch solange noch unmöglich bleiben, bis die allgemeineren Grundlagen der Eiweißstruktur und die Beziehungen dieser Struktur zur chemischen Zusammensetzung erforscht sind

Krankheiten des Hämoglobinstoffwechsels im Erythrocyten

Der Stoffwechsel des Hämoglobins der kreisenden Erythrocyten kann durch eine Reihe von Einwirkungen gestört sein Die Asphyxien durch Sauerstoffmangel und die cardialen sowie pulmonalen Cyanosen sollen hier nicht behandelt werden da gegen die Krankheiten, welche die Folge einer Abwandlung des Atmungsfarbstoffes sind Diese Krankheiten werden in den meisten Fällen durch Inhalation oder anderweitige Aufnahme von Giften hervorgerufen, selten sind sie endogen Ein kleiner oder größerer Teil des Hämoglobins wird in einen funktionell inaktiven Farbstoff umgewandelt

Das normale Blut enthält pro 100 cm³ Blut 0 2—0,4 cm³ Kohlenmonoxyd Unter bestimmten Bedingungen kann sich dieser Gehalt erhöhen ohne daß es zur großen Vergiftung kommt die chronische *Oxycarbonämie* hat dennoch klinisch deutliche Folgen, wie Kopfschmerzen und Asthenie Der Ursprung der Krankheit kann exogen oder endogen sein eine endogene Oxycarbonämie wird bei gewissen Krankheiten wie der Polycythaemia vera beobachtet

Im Verlauf der akuten Vergiftung nimmt die Sauerstoffbindungsfähigkeit des *Hämoglobins aus zwei Gründen rasch ab* Entstehung einer irreversiblen Verbindung zwischen Hämoglobin und Kohlenmonoxyd, Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve des nicht von Kohlenmonoxyd gebundenen Hämoglobins Solange *der Koeffizient der Vergiftung* geringer als 50% ist, wird das Leben aufrechter

ber

xyd

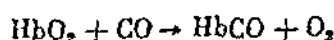
eh

störungen und Somnolenz In der zweiten Phase entsteht eine Lähmung der Beine so daß der Kranke sich nicht mehr fortbewegen kann Diesem nur kurzen Stadium *folgt ein tiefes Coma in dem nur in den wenigsten Fällen neurologische Zeichen noch* lokalisiert werden können (extrapyramidales polyneuritisches Syndrom) Ein charakteristisches Kennzeichen der Vergiftung ist das Auftreten großer Hautblasen deren Ursache unklar ist Bei der Autopsie werden deutliche Veränderungen ge*funden* außerdem weist das Blut eine typische rote Farbe auf die auch bei Vergif

k nnen im

können) Die Ergebnisse können durch Spektrophotometrie im Ultraroten und durch gasometrische Bestimmungen des Kohlenmonoxyds bestätigt werden

Die Vergiftung ist die Folge der unter normalen Bedingungen praktisch irreversiblen Reaktion



$$HbO_2 + CO \rightarrow HbCO + O_2$$

Erhöht man jedoch den Partiardruck des Sauerstoffs so kehrt sich die Reaktion nach links um der Vergiftete kann so gelegentlich erfolgreich mit Sauerstoff behandelt werden

Die *Methämoglobinämien* sind die Ergebnisse zweier verschiedener Mechanismen Entweder wird das auch physiologischerweise laufend gebildete Methämoglobin nicht

taler Porphyrie verabreicht wurde ebenso für die Synthese von Protoporphyrin IX als für die der Porphyrine der Gruppe I verwendet wurde, wodurch die gemeinsame Genese beider Farbstoffklassen dargetan ist Weiterhin haben die Autoren bei den gleichen Kranken eine beträchtliche frühzeitige Anreicherung des Stercobilins mit schwerem Stickstoff festgestellt Die Erythropoese wäre danach bei der congenitalen Porphyrie erhöht und der normale Erythrocytenspiegel die Folge einer kompensatorischen Hämolyse die vor allem die Erythrocyten des Markes intermittierend aber auch die des kreisenden Blutes betrifft Splenektomie führt bei diesen Kranken zu einer Besserung des Zustandes der Haut und verringert die Porphyrinausscheidung man erklärt diese Tatsache durch eine Hemmung der Überfunktion des Knochenmarks infolge der Ektomie Damit scheint es bewiesen daß bei der congenitalen Porphyrie eine Überproduktion von Farbstoffen beider Reihen (I und III) zustande kommt

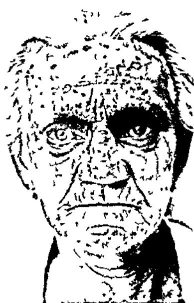


Abb. 190 *Cutane Porphyrie des Erwachsenen* nach BEGERT und CANIVET (21)

Der grundsätzliche Vorgang ist der gleiche wie er nach jeder anderen Stimulierung der Erythropoese beobachtet wird Das Besondere der congenitalen Porphyrie ist die Anwesenheit von Uroporphyrin I im Organismus und in den Ausscheidungsprodukten Um diese Anwesenheit zu erklären nimmt man an daß die Umwandlung von Intermediärprodukten in Uroporphyrin III teilweise blockiert ist (Abb 191) Daraus ergibt sich eine vermehrte Synthese von Uroporphyrin I auf sekundärem Wege (147 70) Diese Erklärung ist jedoch nicht absolut befriedigend da die Bildung der Porphyrine III trotz des Blockes normal bleibt

Zur *Deutung der akuten Porphyrie* nimmt man an daß die Umwandlungsvorgänge zwischen Porphobilinogen und einem Intermediärprodukt teilweise abgeschnitten sind So häuft sich Porphobilinogen im Organismus an und wird auch im Harn ausgeschieden Wie GRANICK (72) kürzlich gezeigt hat findet man auch die δ Aminolävulinsäure den Vorläufer des Porphobilinogens im Harn von Patienten mit akuter Porphyrie Porphobilinogen gibt nach seiner Ausscheidung im Harn Porphobilin Uroporphyrin I und III und ihre Decarboxylierungsprodukte Neuerdings hat NEUBERGER eine befriedigendere Erklärung mit der Annahme vorgeschlagen, daß eine Überproduktion von Porphobilinogen stattfindet dadurch ist die Abwesenheit einer Anämie im Verlauf der akuten Porphyrie verständlicher geworden da der Stoffwechselweg der zum Protoporphyrin führt frei bleibt

(Herrn Dr J CANIVET möchte ich für wertvolle Hinweise zur Besprechung der Porphyrien danken)

Die Aufklärung der Anomalien des Hämoglobinmoleküls wird jedoch solange noch unmöglich bleiben, bis die allgemeineren Grundlagen der Eiweißstruktur und die Beziehungen dieser Struktur zur chemischen Zusammensetzung erforscht sind

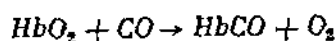
Krankheiten des Hämoglobinstoffwechsels im Erythrocyten

Der Stoffwechsel des Hämoglobins der kreisenden Erythrocyten kann durch eine Reihe von Einwirkungen gestört sein Die Asphyxien durch Sauerstoffmangel und die cardialen sowie pulmonalen Cyanosen sollen hier nicht behandelt werden, dagegen die Krankheiten, welche die Folge einer Abwandlung des Atmungsfarbstoffes sind Diese Krankheiten werden in den meisten Fällen durch Inhalation oder anderweitige Aufnahme von Giften hervorgerufen, selten sind sie endogen Ein kleiner oder größerer Teil des Hämoglobins wird in einen funktionell inaktiven Farbstoff umgewandelt

Das normale Blut enthält pro 100 cm³ Blut 0,2—0,4 cm³ Kohlenmonoxyd Unter bestimmten Bedingungen kann sich dieser Gehalt erhöhen, ohne daß es zur großen Vergiftung kommt, die chronische *Oxycarbonämie* hat dennoch klinisch deutliche Folgen, wie Kopfschmerzen und Asthenie Der Ursprung der Krankheit kann exogen oder endogen sein, eine endogene Oxycarbonämie wird bei gewissen Krankheiten, wie der Polycythaemia vera beobachtet

Im Verlauf der akuten Vergiftung nimmt die Sauerstoffbindungsfähigkeit des [illegible] Verbindung [illegible] Sauerstoff [illegible] ins Solange der „Koeffizient der Vergiftung" geringer als 50% ist, wird das Leben aufrechterhalten, dagegen ist die Atmung nicht mehr möglich, wenn der Koeffizient 66% übersteigt Dieser Wert wird erreicht wenn die Atmungsluft etwa 2‰ Kohlenmonoxyd enthält Die ersten Zeichen der akuten Vergiftung sind starke Kopfschmerzen, Sehstörungen und Somnolenz In der zweiten Phase entsteht eine Lähmung der Beine, so daß der Kranke sich nicht mehr fortbewegen kann Diesem nur kurzen Stadium folgt ein tiefes Coma, in dem nur in den wenigsten Fällen neurologische Zeichen noch lokalisiert werden können (extrapyramidales, polyneuritisches Syndrom) Ein charakteristisches Kennzeichen der Vergiftung ist das Auftreten großer Hautblasen, deren Ursache unklar ist Bei der Autopsie werden deutliche Veränderungen gefunden, außerdem weist das Blut eine typische rote Farbe auf, die auch bei Vergiftungen mit Nitriten beobachtet wird Die spektroskopischen Untersuchungen im sichtbaren Licht zeigen die Anwesenheit von Carboxyhämoglobin (dessen zwei Banden durch die Reduktion mit Hydrosulfit nicht zu einer einzigen vereinigt werden können) Die Ergebnisse können durch Spektrophotometrie im Ultraroten und durch gasometrische Bestimmungen des Kohlenmonoxyds bestätigt werden

Die Vergiftung ist die Folge der unter normalen Bedingungen praktisch irreversiblen Reaktion



$$HbO_2 + CO \rightarrow HbCO + O_2$$

Erhöht man jedoch den Partiardruck des Sauerstoffs so kehrt sich die Reaktion nach links um, der Vergiftete kann so gelegentlich erfolgreich mit Sauerstoff behandelt werden

Die *Methämoglobinämien* sind die Ergebnisse zweier verschiedener Mechanismen *Entweder* wird das auch physiologischerweise laufend gebildete Methämoglobin nicht

Tabelle 100. *Symptomatische Coproporphyrinurien*
(mit Ausnahme der Coproporphyrinurien bei den Porphyrien)

Isomerie des im Harn vorherrschenden Coproporphyrins	Ursache
I	Posthämorrhagische Regeneration Perniziöse Anämie Hämolytischer Ikterus Verschlußikterus Fieber
III	Pigmentcirrhose Alkoholische Cirrhose Lebertumoren Toxische Anämie Vergiftungen durch Blei, Barbiturate, Sulfonal, Sulf[illegible]
nicht bestimmt	Pneumonie Lungenabszeß Tuberkulose Pellagra

Wenn das im Erythroblasten normalerweise gebildete Protoporphyrin sich nicht mit Eisen verbindet, so geschieht dies entweder auf Grund eines Eisenmangels oder einer Störung des Fermentsystems, welches das Eisen einbaut. Im Verlauf von *Eisenmangelanämien* findet man im allgemeinen im Blut eine Vermehrung des Protoporphyrins zusammen mit einer Verminderung des Eisens. Fisch (52) hat gezeigt, daß der Einbau radioaktiven Eisens in die Erythrocyten einer S-förmigen Kurve folgt, welche zwischen dem 15[illegible] und 20[illegible] Tag beim Normalen ein Plateau erreicht; im Gegensatz dazu ist der Anstieg bei den Mangelanämien wesentlich steiler. Da die Eiseneinbaumechanismen intakt sind, genügt Eisentherapie, um die Hämoglobinsynthese auf normale Höhe zu bringen (S. 847, 857).

Durch gewisse Gifte hervorgerufene Anämien können die Folge einer teilweisen Zerstörung der enzymatischen Mechanismen sein, die den Eiseneinbau in Protoporphyrin regeln. Dies gilt ohne Zweifel für die *Bleivergiftung*, deren klinische Zeichen der Bleisaum des Zahnfleisches von Burton, die Radialislähmung und Bleikoliken sind. Im Laboratorium wird eine Anämie nachgewiesen, bei der Erythrocyten mit basophiler Tüpfelung auftreten, außerdem eine Erhöhung des Bleispiegels im Blut und vermehrte Ausscheidung von Blei und Coproporphyrin III im Harn; diese Coproporphyrinurie steht mengenmäßig zwischen den vielen symptomatischen Coproporphyrinurien (100—500 γ in 24 Stunden) und den massiven Porphyrinurien bei den Porphyrien (mehrere Milligramm in 24 Stunden). Häufig wird eine Erhöhung des Protoporphyringehaltes der Erythrocyten gefunden (in 92% der Fälle von Bénard und Gajdos (13)), welche 1 mg/l erreichen kann. Sümegi (179) und Vannotti (18[illegible]) haben die überschüssige Bildung dieser Farbstoffe einer Blockierung des Eiseneinbaues zugeschrieben (Abb. 191). Darüber hinaus hat Vannotti (187) mit Hilfe radioaktiven Eisens gezeigt, daß dieses Metall im Blut, der Leber und im Knochenmark angehäuft wird. Da durch histochemische Untersuchungen Blei in den Erythrocyten nicht nachgewiesen werden konnte, möchte man vermuten, daß das Gift den Transport des Eisens aus dem reticuloendothelialen System in die Erythroblasten hemmt.

Anorganische Gifte, Nitrite oder Nitrate, oxydieren das Hämoglobin direkt zu Met moglobin Bei bestimmten Infektionen des Darmkanals werden Nitrite im Da gebildet, so daß die Methämoglobinamie eine in gewisser Beziehung *endogene sache haben kann*

Aromatische Nitro oder Aminoverbindungen sind die klassischen methämoglob bildenden Gifte Sie wirken nach ihrer Umwandlung in Phenylhydroxylamin o Aminophenole HEUBNER (89) glaubt, daß das Produkt der Autoxydation von Pa aminophenol, das Paraiminochinon, die eigentlich oxydierende Substanz darste Es handelt sich um eine gekoppelte Reaktion, da durch das Oxyhamoglobin glei zeitig die Phenole rasch in Chinone umgewandelt werden konnen

Im speziellen Fall der Sulfonamide ist der Mechanismus noch ungeklärt Es wahrscheinlich, daß eine Substanz vom Typ des Phenylhydroxylamins wirksam i jedoch hemmen die Sulfonamide auch die Dehydrogenasen der Zelle und verhinde so die Reduktion des gebildeten Methamoglobins Wie bei der familiären Methäm globinamie ist auch bei der toxischen die Sauerstofftransportfunktion des Ham globins verandert (S 771) und der Sauerstofftransport gestort (PAULET (130))

Die *Sulfhamoglobinamie* wird durch eine Cyanose charakterisiert, die noch dunk ist als die der Methamoglobinamie, sie fuhrt nicht zur Dyspnoe, jedoch zu Asthen und Kopfschmerzen

Im Gegensatz zum Methämoglobin kann das Sulfhamoglobin wochenlang in d Erythrocyten erhalten bleiben, ohne sie zu verandern Diese Eigenschaft ist sogar z Markierung und Messung der Lebensdauer der Erythrocyten verwendet worde Sulfhamoglobin ist viel stabiler als Methämoglobin und kann nicht in Hamoglob zuruckverwandelt werden So stellt es ein funktionell inaktives Pigment dar Se Gehalt betragt nie mehr als 10% des Hamoglobins, eine renale Ausscheidung wi nicht beobachtet

Sulfhamoglobin tritt in den Erythrocyten nach Zufuhr zahlreicher aromatisch Gifte und besonders nach Gabe von Sulfonamiden auf Im Verlauf schwerer Septi ämien durch Cl Welchii findet man es nicht nur in den Erythrocyten, sondern auc im Plasma auf Grund der durch den Erreger hervorgerufenen intensiven Hämolyse

Die *Bildung des Farbstoffes* geschieht auch durch die Wirkung von Schwefe wasserstoff, der bei Darmkrankheiten auftreten kann, so wird eine Sulfhamoglobin cyanose bei der Hirschsprungschen Krankheit, bei der Ileocoecaltuberkulose, be rectovaginalen Fisteln und bei Rectumatresien beobachtet, es ist jedoch merkwurdig daß die Einatmung von Schwef
fuhrt Es muß also angenommen
mit einer zweiten zusammentreff
oder Sulfonamiden ist die Rolle des aromatischen Kerns als Zusatzfaktor nicht anzu zweifeln, denn diese Gifte geben bei Abwesenheit von Schwefel im Kreislauf Met hamoglobin, bei Anwesenheit Sulfhamoglobin So gilt die Gefahr der Cyanose durc den gleichzeitigen Gebrauch von Magnesiumsulfat und Sulfonamiden heute schon al klassisch andererseits kann man aber beobachten, daß organische Verbindungen de Schwefels wie das Cystein ohne Einfluß auf die Sulfhamoglobinbildung bleiben

Krankheiten im Zusammenhang mit dem Hamoglobinabbau

Der großte Teil der Krankheiten dieser Gruppe *entsteht durch eine* vermehrte Hamolyse im stromenden Blut, so ist die Hamolyse das vorherrschende Phanomen und der Hamoglobinabbau sekundar

Tabelle 101. *Hämoglobinarten bei verschiedenen Hämoglobinopathien*

	Art des Hämoglobins					
	Erwachsenen-hämoglobin	Fetales Hämoglobin	Hämoglobin der Sichelzellenanämie	Anomale Hämoglobine von neuerdings entdeckten Anämien		
	A	F	S	C	D	L
Normaler Erwachsener	+					
Normales Neugeborenes	+					
Sichelzellanlage	+		+			
Sichelzellkrankheit		+	+			
Hämoglobin C Anlage	+			+		
Sichelzellkrankheit mit Hämoglobin C		±	+	+		
Hämoglobin D Anlage	+				+	
Sichelzellkrankheit mit Hämoglobin D		+	+		+	
Thalassaemia minor		+				
Thalassaemia major						
Thalassämie mit Sichelzellen			+			
Hämoglobin E Anlage						+
Thalassämie mit Hämoglobin E						+

Die *Cooleysche Anämie* ist eine hämolytische chronische progressive hereditäre und familiäre Krankheit, welche in jungen Jahren auftritt und die Bewohner der Mittelmeerländer oder ihre Nachkommen befällt. Homozygotes Auftreten führt zu charakteristischen Anämien, heterozygotes lediglich zu einer Erythrocytenveränderung, die verschiedene Grade erreichen kann. Klinisch weisen die Kranken ein typisches Aussehen auf: Blässe, Subikterus und mongoloide Gesichtszüge. Die Untersuchung ergibt eine Splenomegalie, gelegentlich eine Hepatomegalie, die Knochen sind plump und die Röntgenuntersuchung zeigt eine Verdickung der Diploe mit streifiger Zeichnung senkrecht zu den Tabulae externae et internae.

Bei der Blutuntersuchung findet man Erythroblasten und Erythrocyten von typischem Aussehen (Schießscheibenzellen) und häufig eine Vermehrung der Leucocyten. Die Erhöhung der Erythropoese wird durch vermehrte Ausscheidung von Coproporphyrin I im Harn angezeigt. Die Prognose ist immer ungünstig und der Tod erfolgt im Verlaufe einer intercurrierenden Krankheit.

Die Thalassaemia minor weist neben Schießscheibenzellen nur wenig typische charakteristische klinische Zeichen auf. Eine erhöhte Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonen Lösungen und eine hypochrome Polycythämie werden oft beobachtet. Am besten abgegrenzt ist die nach RIETTI, GREPPI und MICHELI benannte Krankheitsform. Sie ist hämatologisch durch eine Microellipsopoikilocytose gekennzeichnet.

Hämoglobin F wird *elektrophoretisch nachgewiesen*. Bei pH 8,6 ist seine Wanderung zur Anode langsamer als die des Hämoglobins A. Die alkalische Denaturierung

Oft ist die Hämoglobinurie nur eine Begleiterscheinung schwerer Hämolysen toxischer oder infektiöser Genese, manchmal tritt sie jedoch als Hauptsymptom eigener Krankheiten auf, dann handelt es sich um die paroxysmalen Hämoglobinurien die durch Kälte oder Anstrengung ausgelöst werden und um *die Marchiafava* Michelische Krankheit

Die *paroxysmale Hämoglobinurie* entsteht durch schwere Hämolyse bei Abkühlung Sie wird durch ein im Blut vorkommendes Autohämolysin hervorgerufen Das Hämolysin wird bei niederen Temperaturen an die Erythrocyten gebunden doch tritt die Hämolyse erst nach Wiedererwärmung des Blutes ein (Donath Landsteinersche Probe) Die Krankheit wird bei Patienten mit Syphilis beobachtet Klinische Zeichen sind im Anschluß an Abkühlung, schmerzhafte Krämpfe der Beine Erbrechen und Diarrhoen Darauf folgt ein Schüttelfrost mit Temperaturerhöhung Der Kranke ist blaß und leicht ikterisch außerdem werden vasomotorische Störungen der Extremitäten gefunden Milz und Leber sind palpabel Das wichtigste Zeichen ist jedoch die Hämoglobinurie der Harn ist dunkel braunschwarz Hämoglobin und Methämoglobin liegen in hoher Konzentration vor (die Umwandlung des Hämoglobins zu Methämoglobin erfolgt durch die Oxydoreduktion normaler Harnpigmente) Die Krise heilt rasch und vollständig manchmal wird jedoch das Fortbestehen einer Albuminurie beobachtet vor allem nach wiederholten Anfällen

Dieser paroxysmalen *Hämoglobinurie* entspricht ein weiteres Syndrom das *durch Anstrengung* und nicht durch Kälte hervorgerufen wird Es wurde zuerst bei Soldaten nach langen Märschen beobachtet (Marschhämoglobinurie) Die klinische Symptomatologie ist deutlich Ikterus tritt nicht auf und auf die Hämoglobinurie folgt nach der Krise eine Urobilinurie Die Pathogenese ist unklar

Bei der nach MARCHIAFAVA und MICHELI benannten *Krankheit* handelt es sich um eine *chronische hämolytische Anämie*, sie wird von einer paroxysmalen Hämoglobin*urie begleitet die nur nachts auftritt* Diese Krankheit war bereits von STRÜBING und später von CHAUFFARD beobachtet worden dessen Fall später von MARCHIAFAVA seziert wurde Bis heute sind bereits mehr als hundert Fälle beschrieben (CROSBY

mäßig vergrößert Die hämatologische Untersuchung ergibt die üblichen Zeichen einer hämolytischen Anämie die Resistenz der Erythrocyten gegen Salzsäure ist vermindert (HAM (79)) Bei der Krankheit wird ein Teil des Hämoglobins ausgeschieden ein Teil wird in der Niere zerstört wodurch Eisen frei wird das in Form renaler Einschlüsse nachgewiesen werden kann Hämosiderinurie ist ein wesentliches Zeichen der Krankheit

Da die Krisen *in der Nacht oder auch während des* Schlafes am Tage auftreten ... der Hämo ... thro ... ktion ... hener

in einen Kranken eine normale Lebensdauer (Behandlung ... Erythrocyten) während die Erythrocyten eines Kranken auch in einem Gesunden ...

Kranken vorkommt

Die Sichelzellbildung ist eine Eigenschaft der Erythrocyten und nicht des Plasmas. Durch Anoxie und Verminderung des pH wird sie begünstigt. Sie ist eine besondere Eigenschaft eines Hämoglobins, das man elektrophoretisch vom normalen Erwachsenenhämoglobin A (203) unterscheiden kann. In einem Phosphatpuffer von pH 6,9 verhält sich Hämoglobin A wie ein Anion, Hämoglobin S wie ein Kation. Die ungleiche Wanderung beruht auf den unterschiedlichen isoelektrischen Punkten, welche 7,09 für S und 6,87 für A betragen (PAULING (132)). Die Löslichkeit von Hämoglobin S in Salzlösungen ist geringer als die des normalen. Mit Hilfe dieser geringeren Löslichkeit konnte ROCHE (154) zwei Varianten x, y identifizieren, welche die normalen Hämoglobine a_1, a_2, f_1 und f_2 begleiten.

Die chemische Analyse der Globine gestattet keine Unterscheidung; man findet lediglich eine geringe Differenz im Leucingehalt, auch wissen wir, daß das Häm nicht verändert ist. PAULING erklärt die Differenz der isoelektrischen Punkte der beiden Farbstoffe A und S durch Unterschiede im Aufbau des Globinmoleküls, dessen Sekundärstruktur die Zahl der wirksamen saueren und basischen Gruppen bestimmt.

PERUTZ und MITCH (137) haben festgestellt, daß die Sichelzellbildung die Folge einer Kristallisation des Hämoglobins in den Erythrocyten ist. Eine konzentrierte Lösung von Hämoglobin S zeigt zwischen zwei Nicols eine anisotrope Gelbbildung, die an den Berührungsstellen mit Luftsauerstoff isotrop wird. Indessen läßt die kristallographische *Analyse durch Röntgenfeinstrukturuntersuchungen keine Unterschiede* zwischen dem Farbstoff A und S erkennen und die Kristallisation im Innern der Erythrocyten wird deshalb nicht allgemein anerkannt. Die Doppelbrechung der Erythrocyten kann auch die Folge bestimmter Lipoproteinbildung sein.

Neben Hämoglobin S findet man in den Erythrocyten der Sichelzellanämie ein alkaliresistentes Hämoglobin, das dem fetalen nahesteht (SINGER (177)), sowie in atypischen Fällen eine Mischung der Hämoglobine A und F.

Die Thalassämie und die drepanocytäre Anämie sind die beiden wichtigsten Krankheiten mit anomalen Hämoglobinen. Nachdem sie erblich sind, können sie bei Kindern, die von Eltern mit Hämoglobinen S und F abstammen, gleichzeitig auftreten.

Weiterhin hat man bei klinisch normalen oder leicht anämischen Menschen durch Elektrophorese neben dem normalen Hämoglobin A weitere anomale Erwachsenenfarbstoffe gefunden, die mit den Buchstaben C und D bezeichnet werden. Auch sie vererben sich nach den Mendelschen Gesetzen. Das Zusammentreffen des Gens der Sichelzellbildung mit den Genen anomaler Hämoglobine kann bei den Nachkommen zu Sichelzellanämie *(S)* mit anomalen Hämoglobinen C oder D führen (Tab. 101) (ITANO (92)). Diese Sichelzellanämien sind nicht so schwer wie die reine Drepanocytose und Gefäßthrombosen werden nie beobachtet. Die hämatologische Untersuchung zeigt viele Schießscheibenzellen und eine erhöhte Resistenz gegenüber hypotonen Lösungen.

Schließlich hat man vor kurzem bei Kindern der siamesischen Rasse eine Mischung von Hämoglobin F mit einem Hämoglobin E entdeckt (91). Ein Elternteil hatte eine Thalassaemia minor, das andere war Träger des Hämoglobins E (CHERNOFF (33)).

So besteht eine größere Zahl von gut abgrenzbaren Krankheiten genetischer Art, die durch die Art des Hämoglobins in den Erythrocyten definiert sind. Einer der wichtigsten Schlüsse aus dieser Erkenntnis ist die Tatsache, daß die einfache Anomalie eines Eiweißes wie des Hämoglobins eine komplexe Krankheit hervorrufen kann.

Unter anderen Bedingungen führt die Überproduktion von Bilirubin durch die vermehrte Hämolyse oder seine Anhäufung durch ein Ausscheidungshindernis zu Ikterus. Neben dem Bilirubin kann man dann andere Stoffe finden, die entweder aus seinem normalen Abbau (Urobilin, Stercobilin und ihre Chromogene, Bilifuscin) oder aus anomalen Stoffwechselwegen stammen (Propentdyopent, D-Urobilin).

Krankheiten des Stoffwechsels der Chromogene und ihrer Farbstoffe

Bei diesen Krankheiten tritt eine Vermehrung der Chromogene und ihrer Farbstoffe in Harn und Stuhl auf, die durch die Reaktionen von Ehrlich (S. 756) und Schlesinger (S. 757) nachgewiesen werden. Diagnostisch bedeuten beide Reaktionen das gleiche, da sie Verbindungen nachweisen, die sich untereinander nur durch den Oxydationsgrad unterscheiden; die Chromogene werden, wenn sie der Luft und dem Licht ausgesetzt sind, ohnehin in die entsprechenden Farbstoffe umgewandelt. Auch gestatten die beiden Methoden keine Unterscheidung zwischen Mesobilirubinogen und Urobilin IXα einerseits und Stercobilin und Stercobilinogen andererseits.

Das „Urobilinogen" aus Harn und Stuhl besteht normalerweise und im Verlauf hämolytischer Vorgänge aus Stercobilinogen. Bei Lebercirrhose wird Urobilin IXα vermehrt im Harn ausgeschieden, sein Chromogen wird durch die insuffiziente Leber nicht vollständig abgebaut; das gleiche gilt für die Basedowsche Krankheit und akute oder chronische Herzinsuffizienzen.

Die „Urobilinurie", welche zu Beginn und beim Abklingen einer Hepatitis beobachtet wird, ist schwieriger zu deuten. Man muß im Einzelfall prüfen, ob es sich um eine Ausscheidung von Urobilin IXα oder Stercobilin handelt. Es ist möglich, daß der Beginn der Krankheit durch die vermehrte Ausscheidung von Urobilin IXα, ihr Ende durch eine Stercobilinurie gekennzeichnet ist. Letztere wäre durch den Zufluß von Gallefarbstoffen aus dem abklingenden Ikterus und die darauffolgende Ausscheidung in den Gallenwegen zu erklären. Das Verschwinden von Urobilin während des Ikterus ist so zu erklären, daß durch die verringerte Galleausscheidung weniger Bilirubin in den Darm gelangt und damit der Vorläufer für die Chromogenbildung vermindert ist.

Krankheiten des Bilirubinstoffwechsels

Beim *Ikterus haemolyticus* (stercobilinuricus) handelt es sich um einen acholurischen Ikterus auf Grund vermehrter Zerstörung von Erythrocyten, wenn auch keine Parallele zwischen der Intensität des Ikterus und der Stärke der Hämolyse besteht. Andererseits gibt es, wie bei der Septicämie durch Cl. Welchii oder der *hämoglobinurischen Malaria, Formen*, die trotz massiver Erythrocytolyse anikterisch bleiben können. All die toxischen, infektiösen, parasitären oder idiopathischen Faktoren, die bereits beschrieben wurden, können die Ursache des hämolytischen Ikterus sein, der durch mäßige Gelbsucht, Vermehrung des indirekten Bilirubins im Serum (im Mittel 4 mg%), vermehrte Ausscheidung von Stercobilinogen im Stuhl (600—2000 Einheiten) und im Harn (2—100 Einheiten), vorübergehendes Auftreten von *Mesobilifuscin* im Harn und durch die Abwesenheit von Gallensalzen in Blut und Harn gekennzeichnet ist. Oft ist der Ikterus nur ein zusätzliches Symptom einer hämolytischen Krankheit.

Der *congenitale hämolytische Ikterus* (hereditäre Sphärocytose), von Minkowski beschrieben, tritt häufig bereits in der Kindheit auf; eine *Befragung* zeigt seinen

mehr zu Hämoglobin reduziert (normalerweise kann ein Methämoglobinspiegel von 5% pro Stunde reduziert werden) oder die Umwandlung von Oxyhämoglobin zu Methämoglobin wird durch die Einwirkung eines exogenen Faktors beschleunigt Der erste Mechanismus wird bei der familiären Methämoglobinämie beobachtet der zweite bei der toxischen

Das Studium der vom Standpunkt des Stoffwechsels aus interessanten *congenitalen* und *familiären Methämoglobinämien* wird immer wichtiger, seitdem durch die chirurgische Behandlung der congenitalen Herzkrankheiten die Heilung von cyanotischen Zuständen zur Tagesordnung gehört Bei der Methämoglobinämie handelt es sich um eine erbliche, congenitale Affektion deren wichtigstes Symptom eine andauernde Cyanose ist Sie tritt bei der Geburt oder im jugendlichen Alter auf, betrifft das Gesicht und die Extremitäten ebenso wie die Schleimhäute, ihre Farbe ist violett mit einem Stich ins Braune Die Kranken klagen über Asthenie, Dyspnoe, Kopfschmerzen und Müdigkeit besonders nach körperlicher Anstrengung Die Untersuchung verläuft negativ, vor allem die Ausbildung der Trommelschlegelfinger, die für Cyanose pulmonalen und cardialen Ursprungs so typisch ist, wird vermißt Die Blutuntersuchung ergibt manchmal eine geringe Vermehrung der Erythrocyten neben einer Vermehrung des Hämoglobins sowie eine mäßige Leucocytose Der wichtigste Befund ist der spektroskopische Nachweis eines Überschusses von Methämoglobin im Blut, der 10 bis 50% erreichen kann (CODOUNIS (35)), während normalerweise weniger als 2% des Hämoglobins von Methämoglobin gebildet werden Darüber hinaus hat das Oxyhämoglobin seine Eigenschaften teilweise verloren, so daß die Sauerstofftransportfähigkeit des Hämoglobins eindeutig vermindert ist Die Sauerstoffbindungskurve hat nicht mehr die normale S Form sondern die Form einer Hyperbel Dadurch hält das Hämoglobin den Sauerstoff fest und die Gewebe können daran verarmen Die Ursache ist eine Wechselwirkung zwischen Oxyhämoglobin und Methämoglobin, die durch die gleichzeitige Anwesenheit von Eisenporphyringruppen mit zweiwertigem und dreiwertigem Metall im Molekül zustande kommt Diese Coexistenz führt zu einer Erhöhung der Affinität für Sauerstoff auf Kosten der Gewebe

Um das anomale Persistieren des Methämoglobins das auf physiologischem Wege laufend gebildet wird zu erklären nimmt man allgemein an daß seine enzymatische Reduktion die an die Glykolyse gekoppelt ist versagt Genauer gesagt handelt es sich um eine Insuffizienz der mit Coenzym I reagierenden Enzyme der Triosephosphat und Milchsäuredehydrierung Der Gehalt der Erythrocyten an Coenzym I ist vermindert (GIBSON (64)) Die therapeutische Wirkung von Methylenblau konnte damit erklärt werden daß dieser Farbstoff den Stoffwechselweg zu Coenzym II öffnet welches bei der Krankheit nicht betroffen ist Die günstige Wirkung der Ascorbinsäure beruht auf der direkten Reduktion des gebildeten Methämoglobins Nach HÖRLEIN und WEBER (90) besteht neben dem beschriebenen Mechanismus mit recessiver Vererbung ein zweiter der durch die Anwesenheit eines anomalen Globins gekennzeichnet ist und dominant vererbt wird CODOUNIS nimmt an daß nur eine dominante Vererbung erfolgt

Die *toxischen Methämoglobinämien* werden entweder durch die direkte Oxydation von Oxyhämoglobin hervorgerufen durch gekoppelte Oxydationen oder durch die intraerythrocytäre Bildung von Wasserstoffperoxyd unter Bedingungen in denen die Katalase ihre normale Wirkung nicht mehr ausübt

Der *Verschlußikterus* ist der Ikterus choluricus (bilirubinuricus) par excellence die häufigsten Ursachen sind Steine, Tumoren oder Verschluß der Gallenwege von außen

Der Verschlußikterus ist *meist intensiv* Der Gehalt der Farbstoffe im Blut ist erhoht Das Bilirubin gibt die direkte Reaktion, manchmal liegt auch *Biliverdin* vor Die Bilirubinurie ist konstant, ebenso die Anwesenheit von Gallensalzen in Harn und Blut, die jedoch bei langem Bestehen verschwinden Oft wird auch Mesobilifuscin beobachtet, das dem Harn seine schwarze Farbe verleiht Das Urobilinogen des Stuhls und des Harns fallt auf extrem niedrige Werte und die *Duodenalsonde ergibt keine* Galle Im Verlauf eines leichten oder intermittierenden Ikterus bei Lithiasis findet man im Harn kein Bilirubin, sondern nur Urobilin IXα

Klinisch zeigen Patienten mit lang andauerndem Verschlußikterus eine dunkle, grunliche oder bronzefarbene Haut Juckreiz und Hepatomegalie sind konstant Unter den zahlreichen klinischen Formen des Verschlußikterus sollen einige seltenere gesondert beschrieben werden

Die *Hanotsche Krankheit* gehort zur Gruppe der biliären Cirrhose mit lang dauerndem Ikterus auf Grund eines Verschlusses, der nicht in den Gallenwegen, sondern vermutlich im Bereich des Leberläppchens liegt

Bei der *xanthomatosen Lebercirrhose* von THANNHAUSER (115, 183) entsteht der Ikterus durch Verschluß der feinsten Gallenwege Die Zeichen der Retention sind intensiv, der Pigmentgehalt und vor allem die Cholesterinamie sind im allgemeinen sehr hoch THANNHAUSER nimmt an, daß es sich um eine biliare pericholangiolitische Cirrhose handelt Die Xanthomatose wird als Folge einer Leberzellschadigung angesehen (S 670) Charakteristisch ist das Fehlen von Regenerationen der kleinen Gallenkanale im erkrankten periportalen Raume

Die *cholangiolitische Cirrhose* von WATSON die die Folge eines Verschlusses der intrahepatischen Gallenkanälchen ist, nimmt eine Zwischenstellung ein Regeneration der Gallengange ist häufig zu sehen

Das hepatitiserzeugende *Virus* hat seit 1940 in den Vereinigten Staaten sowie in *Europa standig an Bedeutung gewonnen und* die vielen Ursachen, die sonst zur Erklarung sporadischer Hepatitisformen herangezogen wurden, in den Schatten gestellt Lediglich die ikterohamorrhagische Spirochatose, das Gelbfieber und die Viruskrankheiten von Oubangui behalten eine gewisse Autonomie Die anderen angeblich *ikterigenen Erreger* sind oft nur die Ursache von intestinalen Superinfektionen, welche den Ikterus begleiten ohne ihn hervorzurufen Der infektiose Ikterus im Anschluß an die Wirkung hämolysierender Bacterien findet seinen Platz in der Gruppe der hamolytischen Ikterusformen

CHABROL (29) hat mit Recht auf die Haufigkeit einer durch Virus ubertragenen [illegible] Über

t

n

bei Cirrhose die Folge einer Superinfektion mit Virus [illegible]

Krankheit sind, seine Ansicht beruht darauf, daß die toxischen Ikterusformen par

[illegible] nehmen *In der benignen Form*

eine

Blut

alze

mehr zu Hämoglobin reduziert (normalerweise kann ein Methämoglobinspiegel von 5% pro Stunde reduziert werden) oder die Umwandlung von Oxyhämoglobin zu Methämoglobin wird durch die Einwirkung eines exogenen Faktors beschleunigt. Der erste Mechanismus wird bei der familiären Methämoglobinämie beobachtet, der zweite bei der toxischen.

Das Studium der vom Standpunkt des Stoffwechsels aus interessanten *congenitalen und familiären Methämoglobinämien* wird immer wichtiger, seitdem durch die chirurgische *Behandlung der congenitalen Herzkrankheiten die Heilung von cyanotischen Zuständen* zur Tagesordnung gehört. Bei der Methämoglobinämie handelt es sich um eine erbliche, congenitale Affektion, deren wichtigstes Symptom eine andauernde Cyanose ist. Sie tritt bei der Geburt oder im jugendlichen Alter auf, betrifft das Gesicht und die Extremitäten ebenso wie die Schleimhäute, ihre Farbe ist violett mit einem Stich ins Braune. Die Kranken klagen über Asthenie, Dyspnoe, Kopfschmerzen und Müdigkeit besonders nach körperlicher Anstrengung. Die Untersuchung verläuft negativ, vor allem die Ausbildung der Trommelschlegelfinger, die für Cyanose pulmonalen und cardialen Ursprungs so typisch ist, wird vermißt. Die Blutuntersuchung ergibt manchmal eine geringe Vermehrung der Erythrocyten neben einer Vermehrung des Hämoglobins sowie eine mäßige Leucocytose. Der wichtigste Befund ist der spektroskopische Nachweis eines Überschusses von Methämo

Sauerstofftransportfähigkeit des Hämoglobins eindeutig vermindert ist. Die Sauerstoffbindungskurve hat nicht mehr die normale S-Form, sondern die Form einer Hyperbel. Dadurch hält das Hämoglobin den Sauerstoff fest und die Gewebe können daran verarmen. Die Ursache ist eine Wechselwirkung zwischen Oxyhämoglobin und Methämoglobin, die durch die gleichzeitige Anwesenheit von Eisenporphyringruppen mit zweiwertigem und dreiwertigem Metall im Molekül zustande kommt. *Diese Coexistenz führt zu einer Erhöhung der Affinität für Sauerstoff auf* Kosten der Gewebe.

Um das anomale Persistieren des Methämoglobins, das auf physiologischem Wege laufend gebildet wird, zu erklären, nimmt man allgemein an, daß seine enzymatische Reduktion, die an die Glykolyse gekoppelt ist, versagt. Genauer gesagt handelt es sich um eine Insuffizienz der mit Coenzym I reagierenden Enzyme der Triosephosphat- und Milchsäuredehydrierung. Der Gehalt der Erythrocyten an Coenzym I ist vermindert (GIBSON (64)). Die therapeutische Wirkung von Methylenblau konnte damit erklärt werden, daß dieser Farbstoff den Stoffwechselweg zu Coenzym II öffnet, welches bei der Krankheit nicht betroffen ist. Die günstige Wirkung der Ascorbinsäure beruht auf der direkten Reduktion des gebildeten Methämoglobins. Nach HÖRLEIN und WEBER (90) besteht neben dem beschriebenen Mechanismus mit recessiver Vererbung ein zweiter, der durch die Anwesenheit eines anomalen Globins gekennzeichnet ist und dominant vererbt wird. CODOUNIS nimmt an, daß nur eine dominante Vererbung erfolgt.

Die *toxischen Methämoglobinämien* werden entweder durch die direkte Oxydation von Oxyhämoglobin hervorgerufen, durch gekoppelte Oxydationen oder durch die intraerythrocytäre Bildung von Wasserstoffperoxyd unter Bedingungen, in denen die Katalase ihre normale Wirkung nicht mehr ausübt.

wenn Bilirubin in der direkten Form vorliegt Es ist außerdem *wahrscheinlich daß* die Faktoren die dem Bilirubin den direkten Charakter verleihen die gleichen sind wie diejenigen die seine Dissoziation erleichtern (GRAY (74)) Es ist moglich daß es sich um Gallensalze handelt da ihre Injektion gemeinsam mit Bilirubin zu Bilirubinurie fuhrt (THOMPSON (184))

Zur Erklarung der Hyperbilirubinamie nimmt WITH (206) drei Grundformen der Gelbsucht an Ikterus durch vermehrte Farbstoffbildung Ikterus durch *Retention* auf Grund einer Storung der hepatischen Ausscheidung und lymphogener Ikterus als Folge einer Blockade des Galleflusses in den Lymphgefaßen

Andere Klassifikationen beruhen auf der Art des Bilirubins oder auf dem vermutlichen Sitz der ikterogenen Ursache (prahepatischer hepatischer und posthepatischer Ikterus) Diese Einteilungen sind noch gesuchter In Wirklichkeit sind die Grundarten der Gelbsucht *immer miteinander verbunden* Es ist deshalb *zweckmaßiger* die Ätiologische Klassifizierung beizubehalten

Weder der Grad der Anämie noch ihr plotzliches Auftreten reichen aus um die *Hohe der Gallenfarbstoffe im Blut* beim *hamolytischen Ikterus* zu erklaren (CHABROL (29)) Man weiß daß nur 5% des normalen Leberparenchyms notwendig sind um das durch die physiologische Erythrocytenzerstorung freigesetzte Bilirubin abzuleiten *Fur das Auftreten eines Ikterus ware also eine Hamolyse die das zwanzigfache des* Normalen ubersteigt notwendig Sie wird nur sehr selten beobachtet und man muß annehmen daß auch bei dieser Krankheit eine Insuffizienz des Ausscheidungsvermogens der Leber vorliegt Im Verlauf bacterieller Hämolysen erreicht der Erreger gleichzeitig den Erythrocyten und die Leberzelle bei Abwesenheit eines infektiosen Agens zieht man die Anoxie heran um die Ausscheidungsinsuffizienz zu erklaren So ist der hamolytische Ikterus einerseits das Ergebnis einer Mehrbildung und andererseits einer Retention deren Mechanismus nicht genau festzustellen ist und deren Ort manche Autoren vor die Leberzellen verlegen Die Pathogenese des familiaren nicht hamolytischen Ikterus kann nur durch eine Retention ohne Mehrbildung erklart werden weil weder im *Harn* noch im *Stuhl* eine *Stercobilinvermehrung beobachtet* wird Man nimmt an daß eine Erhohung der Ausscheidungsschwelle der Leberzellen oder eine funktionelle Minderung des Leberparenchyms vorliegt

[illegible] as zweifellos die in
di[illegible] die Injektion von
[illegible] eten von direktem
Bilirubin im *Blut* fuhrt

Das Übertreten von Farbstoffen in die pericellularen lymphatischen (Disseschen) Raume stellt den pathogenetischen Mechanismus des *Verschlußikterus* dar Nach Ansicht gewisser Autoren (RICH) *durchquert das Bilirubin die Leberzellen und dringt* in die intercellularen Gallenkapillaren ein von denen es unter dem Einfluß der Druckerhohung durch das Hindernis in die Lymphwege zuruckfließt Es bleibt noch *zu erklären* wie die Farbstoffe und die Gallensalze in den Kreislauf zuruckgelangen anstatt sich in der Leber anzuhäufen Nach Ansicht einiger Autoren besteht eine [illegible] zwischen den Kanalchen und dem Interstitium die durch Ruptur oder

Wir haben gesehen, daß die normale Lebensdauer der Erythrocyten 120 bis 130 Tage beträgt Bei den hämolytischen Krankheiten ist sie verkürzt ASHBY hat dies durch Erythrocyten die er auf immunologischem Wege identifizierte, nachgewiesen SHEMIN und RITTENBERG (170) gelangten mit Hilfe isotopenmarkierter Erythrocyten zum gleichen Ergebnis Zusammen mit LONDON zeigten sie daß die mittlere Lebensdauer bei der Sichelzellanämie 42 Tage beträgt im Verlauf der Heilung einer perniziösen Anämie 90 Tage und nach der vollständigen Remission gleichen Falles 120 Tage

Die vermehrte Zerstörung der Erythrocyten kann entweder durch Plasmafaktoren (Vergiftung immunologische Prozesse usw) oder durch besondere Fragilität der Erythrocyten selbst hervorgerufen werden Letztere ist in der Regel erblich und entsteht durch eine Anomalie des Zellstromas Gelegentlich hat man auch ein anomales Hämoglobin zur Erklärung der Fragilität herangezogen im Verlauf der Drepanocytose sollen die Erythrocyten die sich wegen ihrer Sichelzellbildung in den Kapillaren anhäufen dort zerstört werden Es ist wahrscheinlicher daß die Natur des Stromas und die Art der Bindung zwischen Hämoglobin und den Lipoproteinen die wesentliche Rolle bei der Lyse spielen Zu den Krankheiten mit Anomalien der Erythrocyten gehören der sphärocytäre hämolytische Ikterus die Sichelzellanämie die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie die Thalassämie und die nicht sphärocytäre hereditäre hämolytische Anämie

Die Störungen des Hämoglobinstoffwechsels im Verlaufe der hämolytischen Anämie entsprechen der Schwere des Grundprozesses In den akuten Hämolysen tritt freies Hämoglobin in Blut und Harn auf daneben beobachtet man eine Methämalbuminämie und eine Hyperbilirubinämie In den langsam auftretenden Formen werden lediglich die Hyperbilirubinämie und die Vermehrung der Stercobilinausscheidung im Stuhl beobachtet Zwischen beiden Extremen bestehen viele Übergangsformen (FAIRLEY (49))

Bei den meisten hämolytischen Anämien wird das gebildete Hämoglobin normal abgebaut in der Leber in Gallenfarbstoffe umgewandelt und entsprechend der Excretionsfähigkeit der Leberzellen mehr oder weniger rasch ausgeschieden Bei einer durch den Blutabbau hervorgerufenen Anoxie kann die Ausscheidungsfähigkeit herabgesetzt sein

Verläuft der Hämoglobinabbau nicht mehr normal wird Hämoglobin entweder ohne Umwandlung durch die Nieren ausgeschieden oder es werden pathologische Farbstoffe gebildet

Die *Hämoglobinurien* sind die Folge massiver Hämolysen die zu Hämoglobinämie führen Man nimmt allgemein an daß die Nierenschwelle bei 135 mg% überschritten wird Wenn die Hämoglobinurie einmal eingetreten ist besteht sie jedoch fort bis die Hämoglobinämie weniger als 50 mg% beträgt Eine Senkung der Nierenschwelle findet man auch bei gleichzeitiger Albuminurie und bei einigen Krankheiten die mit Oligurie einhergehen Über den Mechanismus der renalen Ausscheidung ist wenig bekannt Eine glomeruläre Filtration muß die Voraussetzung sein doch ist es schwer zu verstehen wie eine Substanz von so hohem Molekulargewicht die Membranen passieren kann YUILE hält jedoch die Regel nach der Substanzen mit einem Molekulargewicht über 15000 die Poren des Nierenfilters nicht passieren für zu streng gefaßt Hämoglobin welches durch die Tubuli zurückresorbiert wird gelangt nicht in den Kreislauf zurück sondern wird in den Nierenzellen in Gallenfarbstoffe umgewandelt

Literaturverzeichnis

Einzeldarstellungen

1 ALTMAN, K I, CASARETT, G W, MASTERS, R E, NOONAN, T R, und SALOMON, K J Biol Chem 176 (1948), 319 — 2 ALTMAN, K I, und SALOMON, K Science 111 (1950) 117 — 3 ALTMAN, K I, SALOMON, K, und NOONAN, T R J Biol Chem 177 (1949), 489 — 4 ANSON, M, und MIRSKY ...
und MIRSKY, A E J Gen Pl ...
exper Med 112 (1943), 459 — ...
8 BAUMGÄRTEL, T Physiologi ...

... TORÓK, M
... M Sang 22
... RT, P · Sem
... farbstoff im

... — 20 BLOOD ...
... M Sem hôp
... M F Proc
... nzymologia 11
(1944) 196 — 24 ... Compt rend Acad sc 241
(1955), 522 — 25 ... 52)
3883 — 26 CARO ... —
27 CHABROL E, C ... BA
... 29 CHABROL
... — 30 CHA
... Soc chim
biol 26 (1944), 1159 — 32 CHAUFFARD, M ...
... und ...

... und ... J Biol Chem ...
... 62 (1940), 2942 —
... 59 (1937), 633 —
... Paris 31,32(1951)
... 22 — 42 DERRIEN
... 134 — 43 DRABKIN,
... H Arch Biochem
... — 45 bis)
21 (1949), 224 ... mpt rend
DUSTIN, J P ... NDERLEN,
Soc biol 148 ...
E, THANNHAUSER S J, und JENKE, M Arch exper Path Pharmak 120 (1927), 16 —
47 EPPINGER, H Leberkrankheiten Wien 1937 — 48 ERRERA, M Cytochimie de la ... 1952 — 49 FAIRLEY,
mo ... E I B, und RIMING
N ... J Recueil Inst nat
TO ... NNEY, T D, THOMAS,
hyg ... Blood 5 (1950), 983
E ... CHER, H, und HABER
—

Das im Verlauf *hämolytischer Prozesse* im Blut freigesetzte Hämoglobin erleidet dort eine tiefgreifende Umwandlung, so daß sein normaler Abbau gestört wird die Bindung an das Eiweiß wird zerrissen das Eisen geht in den dreiwertigen Zustand über und das freigesetzte Hämatin verbindet sich mit Albumin zu *Methämalbumin* Letzteres wird niemals in der Niere ausgeschieden und es ist wahrscheinlich, daß es sich in einen Gallenfarbstoff umwandelt (LONDON) Ganz allgemein begegnet man der Methämalbuminämie im Plasma von Kranken mit schweren und plötzlichen Hämolysen, besonders wenn die Leber geschädigt ist (Hämatinikterus nach SCHUMM), bei Septicämie durch Cl Welchii akuten Vergiftungen durch hämolytische Gifte, schweren Formen der nächtlichen Hämoglobinurie akuter Leberatrophie

Dauernde Methämalbuminurie besteht im Verlauf des biliären hämoglobinurischen Fiebers durch Plasmodium falciparum Das Sumpffieber tritt mit Schüttelfrost auf, die Temperatur erreicht 40°, der Harn ist dunkel und enthält Hämoglobin und manchmal Melanin, gleichzeitig kommt es zu unstillbarem Erbrechen, danach zu Ikterus Die Todesursache ist meist eine azotämische Nephritis durch Blockierung der Niere mit Hämoglobinzylindern Das durch die Malariahämolyse freigesetzte Hämatin ist für die Pigmentierung der Organe der Malariakranken verantwortlich, nach HEILMEYER ist es dort an eine stickstoffhaltige Substanz mit hohem Molekulargewicht gebunden Dies wird durch die Versuche von ANDERSON (nach (10)) bestätigt, der beim Hund und beim Affen entsprechende anatomische Läsionen erzeugte

Auch bei den *Hämochromatosen* (S 849 858) scheint der Hämoglobinabbau nicht gestört zu sein Diese Krankheiten sind durch anomale Eisenablagerungen in verschiedenen Organen gekennzeichnet, wobei das Hämosiderin entweder disseminiert oder auf ein einzelnes Organ beschränkt vorkommt Die Färbung entsteht durch die Ablagerung von Melanin

Die alten Theorien erklärten die Entstehung der Hämochromatosen durch verstärkte Hämolyse und Abbau des freigesetzten Hämoglobins Man nahm an, daß das Eisen in den Organen abgelagert und das Eiweiß in der Haut in Melanin umgewandelt wird Nach den heutigen Ansichten über die Pathogenese handelt es sich um eine isolierte Störung im Eisenstoffwechsel ohne Beteiligung des Hämoglobinabbaues Die vermehrte Melaninbildung hängt wahrscheinlich mit der Zerstörung der Nebenniere durch Eiseneinlagerung zusammen (SHELDON (166[ter])) GRANICK (68) nimmt an, daß die überschüssige Eisenablagerung die Folge einer vermehrten intestinalen Resorption ist, die Resorption soll nicht mehr, wie beim Normalen, von den Eisenreserven der Gewebe abhängen sondern von der Sauerstoffversorgung der Darmzellen, eine celluläre Anoxie begünstigt die Resorption durch Umwandlung von Apoferritin in Ferritin

Krankheiten des Stoffwechsels der Gallenfarbstoffe

Diese Krankheiten werden durch eine Überproduktion, eine verminderte Zerstörung oder ein Versagen der Ausscheidung von Bilirubin und seinen Abbauprodukten gekennzeichnet

Manchmal bleiben Kreislauf und Abbau des Bilirubins normal und die Störung betrifft lediglich den Stoffwechsel der Chromogene und der ihnen entsprechenden Farbstoffe die entweder im Überschuß gebildet (hämolytische Anämien ohne Ikterus) oder von der Leber ungenügend zerstört werden (anikterische Cirrhosen)

Chem 119 (1937), 480 — 117 Mann, F C, und Magath, T B Erg Physiol 23 (1924),
212 — 118 McMaster, P D, Elman, R Ann Int Med 1 (1927), 68 — 119 Mertens,
E Klin Wschr 23 (1944), 26 — 120 Michaelis, L Fed Proc 7 (1942), 509 — 121 Min
kowski, O, und Naunyn, B Arch exper Path Pharmak 21 (1886), 1 — 122 Muir, H M,
und Neuberger, A Biochem J 45 (1949), 163 — 123 Muir, H M, und Neuberger, A
Biochem J 47 (1950), 97 — 124 Muir, H M, Neuberger, A, und Perrone, J C Biochem
J 49 (1951) LV — 124 bis) Najjar, V, und Childs, B · J Biol Chem 204 (1953), 359, Bull
Johns Hopkins Hosp 97 (1955), 333 — 125 Nencki, M, und Zaleski, J Ber 34 (1901),
997 — 126 Neuberger A Isotopes in Biochemistry London 1951 — 127 Neuberger, A,
Muir, H M, und Gray, C H Nature 165 (1950), 948 — 128 Neuberger, A, und Scott,
J J Nature 172 (1953), 1093 — 129 Nicholas, R E H, und Rimington, C Scand J
Clin Laborat Invest, 1 (1949), 12, Biochem J 48 (1951), 306 — 129 bis) Nizet, A, und
Lambert, S Bull Soc chim biol 36 (1954), 1279 — 130 Paulet, G Compt rend Soc
biol 148 (1954), 1227 — 131a Pauling, L · Victor Henry Memorial Volume Liège 1947
bis 1948 — 131b Pauling, L, und Coryell, C D Proc Nat Acad Sc, (USA) 22
(1936), 159 — 131c Pauling, L, und Coryell, C D Proc Nat Acad Sc, (USA) 22
(1936) 210 — 132 Pauling, L Itano, H A, Singer, S J, und Wells, I. Science 110
(1949), 543 — 133 Pederson, K O, und Waldenstrom, J Zschr Physiol Chem 245
(1937) 152 — 134 Perosa, L, und Bini, L Experientia 10 (1954), 469 — 135 Perutz,
M F Symposium sur la Biochimie de l'Hématopoïèse 2 Congrès International de
Biochimie, Paris 1952 — 136 Perutz, M F Proc Roy Soc Ser A 195, (1949) 474 —
137 Perutz, M F Haemoglobin Symposium London 1949 — 138 Piloty, O, Thann
hauser S J Liebigs Ann Chem 390 (1912), 191 — 139 Piloty, O, und Thannhauser,
S J Ber 45 (1912), 2393 — 140 Polonovski, M, und Bourrillon, R Bull Soc chim
biol 34 (1952) 973 — 141 Polonovski, M, und Jayle, M F Compt rend Acad sc, Paris
211 (1940), 517 — 142 Ponticorvo, L, Rittenberg, D, und Bloch, K J Biol Chem
179 (1949) 839 — 143 Porter, R R, und Sanger, F Biochem J 42 (1948), 287 —
143 bis) Porter, C R J chem Soc (1938), 368 — 144 Radin, N, Rittenberg, D, und
Shemin D J Biol Chem 184 (1950), 745, J Biol Chem 185 (1950), 755 — 145 Rich
mond J E, Altman, K I, Salomon, K J Biol Chem 190 (1951), 817 — 146 Riley,
D P, und Herbert, D Biochim biophysica acta 4 (1950), 374 — 147 Rimington, C
Acta med Scand, 143 (1952), 161 — 148 Rimington, C, und Sveinsson, S L Scand J
Clin Laborat Invest 2 (1950), 209 — 149 Robertson, M J Chem Soc 138 (1935), 615;
J Chem Soc (1936), 1195 — 150 Robertson, M, und Woodwards, I J Chem Soc, (1937),
219 — 151 Roche J Bull Soc chim biol 15 (1941), 1329 — 152 Roche, J Essai sur
la Biochimie Générale et comparée des Pigments respiratoires Paris 1935 — 153 Roche, J,
und Derrien, Y Sur les caractères et la multiplicité des hémoglobines humaines Rev
hemat 6 (1951), 470 — 154 Roche, J, Derrien, Y, und Laurent, G Compt rend Soc
biol 147 (1953), 957 — 155 Roche, J, Derrien, Y, Diacono, G, Roques, M Compt rend
Soc biol, 147 (1953), 771 — 156 Roche, J, und Mourgue M Trav Soc chim biol 23
(1941), 1329 — 157 Rossi Fanelli, A, Cavallini, D, und Merucci, P Experientia 10
(1954), 72 — 158 Roughton, F J W In Haemoglobin Symposium, S 83, London 1949
— 159 Rous, P Zitiert nach (205), S 139 — 160 Sachs, P Klin Wschr 24 (1931)
123 — 161 Salomon, K, Richmond, J E, und Altman, K I J Biol Chem 196
(1952), 463 — 162 Schapira, G und Dreyfus, J C Exposés Annuels Biochimie medi
cale 15 (1953), 157 — 163 Schapira, G, Dreyfus, J C, und Kruh, J Compt rend
Acad Sc, Paris 230 (1950), 1618 — 164 Schultze, M D J Biol Chem, 138 (1941), 219 —
164 bis) Schmid, R, und Shemin, D J Amer Chem Soc, 77 (1955), 506 — 165 Schwartz,
S, Sborov, V, und Watson, C J Amer J Clin Path 14 (1944), 598 — 166 Schwartz, S,
und Watson, C J Proc Soc Exper Biol Med 49 (1942), 641 — 166 bis) Schwartz, S,
Sborov, V, und Watson, C J Proc Soc Exper Biol Med 49 (1942), 643 — 166 ter) Shel
don, J H Hemochromatoses, London 1935 — 167 Shemin, D, und Kumin, S J Biol
Chem 198 (1952), 827 — 168 Shemin, D, London, I M, und Rittenberg, D J Biol
Chem 173 (1948) 799 — 168 bis) Shemin, D, London, I M, Rittenberg, D J Biol
Chem 183 (1950) 757 — 168 ter) Shemin, D The Biosynthesis of Porphyrins 3 Congrès
International de Biochimie, Brussel 1955 — 169 Shemin, D, und Rittenberg, D J
Biol Chem 159 (1945), 567 — 170 Shemin, D, und Rittenberg, D J Biol Chem
166 (1946), 627 — 171 Shemin, D, und Russel, C S J Amer Chem Soc 75 (1953),
4873 — 172 Shemin, D, Wittenberg, J J Biol Chem 192 (1951), 315 — 173 Siedel,
W Zschr physiol Chem 245 (1937), 257 — 174 S[illegible]l, W Gallenfarbstoffe In Fla

familiären Charakter Die Gelbsucht ist gering, unter dem Einfluß von Ermudung, Kälte oder Erregung verstärkt sie sich Juckreiz oder Bradycardie werden nicht be obachtet Die Milz ist hypertrophisch, die Leber meist normal Veränderungen des Skeletts, Ulcera an den Knocheln, die mit Pigmentierung heilen, und gewisse Mißbildungen werden beobachtet Die Anämie ist geringgradig, es besteht eine Microsphärocytose, eine Reticulocytose im Blute und eine Erythroblastose des Knochen marks Die Diagnose ruht, neben den klinischen Zeichen, auf der Feststellung einer verringerten Resistenz der Erythrocyten gegen hypotone Losungen, die CHAUFFARD entdeckt hat Die Behandlung besteht in Splenektomie

Eine dieser Krankheit entsprechende congenitale *hamolytische, ikteruserzeugende Anamie*, in deren Verlauf *niemals* eine *Spharocytose* beobachtet wird, kommt eben falls vor

HAYEM und später WIDAL, ABRAMI und BRULÉ haben einen hämolytischen Ikte rus beschrieben, der beim Erwachsenen vorkommt und als erworben angesehen wird, CHAUFFARD (32) hat im Serum dieser Kranken Autohämolysine entdeckt und be zeichnet die Krankheit als *Hamolysinikterus* Seine Arbeiten sind viel später durch DAMESHEK und SCHWARTZ weitergefuhrt worden

Der „*physiologische*" *Ikterus der Neugeborenen* entsteht durch Zerstorung von Erythrocyten, die bei der Geburt im Überschuß vorliegen, doch nimmt man heute an, daß nur dann ein Ikterus auftritt, wenn diese vermehrte Hämolyse gleichzeitig von einem Versagen der Ausscheidungsfunktionen der Leber begleitet wird

Die *hamolytische Krankheit der Neugeborenen* entsteht durch Unverträglichkeit zwischen dem Blut der Mutter (Rh—) und dem des Fotus (Rh+), wodurch in der Mutter Antikorper entstehen (meist erst nach der ersten Schwangerschaft) Die Anti korper durchqueren die Placenta und fuhren entweder zu einem Anasarka von Fotus und Placenta und intrauterinem Absterben oder zu einem Ikterus, der das Kind 24 bis 48 Stunden nach seiner Geburt befällt Bei der Untersuchung wird Hepatospleno megalie festgestellt und eine progressive Anämie mit Erythroblastose Entweder durch die progressive Anamie mit Dyspnoe und Cyanose oder durch die Folgen eines Kernikterus kommt es zum Tod Beim Kernikterus lagern sich die Gallenfarbstoffe in gewissen Zentren des Gehirns ab und erzeugen neurologische Zeichen vom extra pyramidalen Typ Der Mechanismus der Bilirubinbindung durch die zentralen Kerne ist unbekannt Die Behandlung durch Ausblutungstransfusionen hat die Prognose der Krankheit gunstig beeinflußt

Die ursprunglich von GILBERT (65) beschriebene *familiare Cholamie* fuhrt heute gelegentlich auch zum Namen des „*Ikterus intermittens juvenilis*" von MEULEN GRACHT GILBERT schrieb fruher das Syndrom einer Cholangitis zu, später, gemeinsam mit CHABROL, einer Hämolyse auf Grund der Entdeckung, daß bei Geschwistern sowohl die familiäre Cholämie als auch der hämolytische Ikterus beobachtet wurde Der subikterische Zustand wird durch Überanstrengung, Aufregung und zu reich licher Nahrungsaufnahme verstarkt, seine Atiologie ist umstritten In manchen Fällen ist der Stercobilinogengehalt des Stuhls und der Stercobilingehalt des Harns normal CHABROL (29) hat bei diesen Krankheiten Mißbildungen der extrahepatischen Gallen wege (Microcholedochus) beobachtet Die familiäre Cholämie ist harmlos Neuerdings ist eine ähnliche hereditäre chronische Gelbsucht von DUBIN beschrieben (45[ter]) und von anderen bestätigt worden, bei der es zur Ablagerung eines unidentifizierten Pig mentes in der Leber kommt

Die Duodenalsonde ergibt wenig aber pigmentreiche Galle Gegen Ende der Krankheit nimmt das *Blutbilirubin* wieder seinen indirekten Charakter an, während Bilirubin und Gallensalze im Harn verschwinden

Bei den Formen die sich in Richtung auf den *Ikterus gravis* entwickeln beobachtet man eine starke Vermehrung der Bilirubinämie die indirekt wird, und ein Absinken des Gehaltes der Gallensalze (Chabrol (30)) Das gleiche tritt auf wenn sich der Ikterus langsam in einen cirrhotischen Prozeß umwandelt Im Verlauf der *anikterischen Virushepatitis* bietet die Erhöhung des Urobilinogens im Harn einen wertvollen diagnostischen Hinweis und gestattet die Unterscheidung von einem grippalen Infekt

Allen Ikterusformen ist die Anhäufung von Bilirubin im Blut gemeinsam Der *Mechanismus* seiner Passage in die Haut und seiner Harnausscheidung ist noch nicht vollkommen klargestellt

Im allgemeinen erscheint der Ikterus wenn das Bilirubin im Blut 2—3 mg% beim Erwachsenen und 8—10 mg% beim Neugeborenen überschreitet ohne daß dieser Unterschied erklärt werden konnte

Man weiß daß sich die Gallenfarbstoffe an das Elastin der Gewebe binden und infolgedessen die Gefäßwand passieren müssen um dorthin zu gelangen Bei Ikterus mit direktem Bilirubin ist der Farbstoff dialysierbar (van den Bergh) und kann so ohne weiteres durch die Gefäßmembran treten Das Problem wird dagegen kompliziert wenn es sich um einen Ikterus mit indirektem nicht dialysierbaren Bilirubin handelt With glaubt daß im Plasma eine geringe Menge Natriumbilirubinat vorliegt das dialysierbar ist und welches nach folgender Formel ständig regeneriert wird



$$\text{Bilirubin Serumalbumin} \rightleftharpoons \text{Natriumbilirubinat} \rightleftharpoons \text{Elastinbilirubin}$$

Darüber hinaus ist es nicht sicher ob Bilirubin die einzige Ursache für die Färbung der Haut ist auch das Xanthorubin von Thannhauser das Bilifuscin oder das Mesobilifuscin können an der Genese des Hautikterus beteiligt sein Schließlich sei erwähnt daß das Bilirubin sich in vivo in Biliverdin umwandeln kann wodurch sich der grünliche Farbton der bei langanhaltender Gelbsucht beobachtet wird erklärt

Die meisten Autoren nehmen an daß es zu *Bilirubinurie* kommt wenn der Spiegel des Bilirubins im Serum das fünf bis zehnfache des Normalen (5—10 mg%) erreicht Diese Ansicht gilt nicht wenn es sich um eine Hyperbilirubinämie vom indirekten Typ handelt Im Falle der hämolytischen Ikterusform kann selbst bei sehr empfindlichen Untersuchungsmethoden kein Bilirubin im Harn nachgewiesen werden (Watson (199)) Auch kann das Pigment im Harn auftreten wenn das Serumbilirubin nur 3 mg% beträgt vorausgesetzt daß es direkt ist, die Nierenschwelle hängt also vom physikochemischen Zustand des Farbstoffes ab (Barac) Watson nimmt an daß nur das direkte Bilirubin (welches durch das Ergebnis der Diazoreaktion innerhalb zweier Minuten nach Zusatz des Diazoreagenses definiert ist) durch das Nierenfilter tritt doch haben Klatskin und Drill (99) kein Parallelgehen zwischen der direkten Reaktion nach Watson und der Bilirubinurie feststellen können Selbst wenn man zugesteht daß das direkte Bilirubin eine niedrigere Nierenschwelle aufweist als das indirekte so bleibt doch unerklärt wie der an das große Molekül des Serumalbumins gebundene Farbstoff durch die Glomeruluswand gelangt, man nimmt die Existenz eines aktiven Ausscheidungsvorganges durch die renalen Tubuli an Danach müßte die Verbindung zwischen Eiweiß und Farbstoff leicht dissoziieren,

Bilirubin diese Glykogenolyse hervorruft und das ganze einen komplexen Mechanismus bildet, der durch den Boden des vierten Ventrikels gesteuert wird

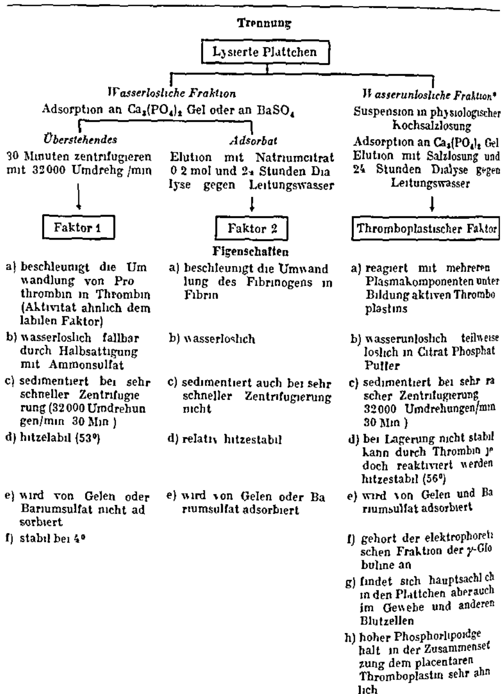
Die Rückflußtheorie wird nicht allgemein anerkannt WITH (206) nimmt an daß das Bilirubin überhaupt nicht in die intercellulären Kapillaren gelangt sondern von den Leberzellen direkt in die lymphatischen Kanäle (S 777) secerniert wird GRAY vermutet daß das Bilirubin überhaupt nicht mehr in die Zellen aufgenommen wird wenn ein gewisser intrahepatischer Druck erreicht ist und daß es sich um einen typischen Retentionsikterus handelt Darüber hinaus soll die Leber zu einem Organ innerer Secretion werden und Substanzen die sie normalerweise durch die Galle ausscheidet in das Blut abgeben Eine dieser Verbindungen soll sich im Blut mit dem Bilirubin verbinden wodurch es die direkte Diazoreaktion gibt Ähnliche Ansichten sind auch von KLATSKIN und DRILL (99) vertreten worden

Die meisten Autoren nehmen an daß eine *Hepatitis* die Ursache eines Ikterus sein kann der entweder durch Retention oder Rückfluß zustande kommt Weniger einig ist man sich dagegen über die Art der ikterigenen Läsion Man hat nacheinander eine centrilobuläre Degeneration (Ikterus gravis in miniatur nach EPPINGER (47) die serose interstitielle Hepatitis (EPPINGER) und canaliculo interstitielle Fissuren (HANOT THANNHAUSER FIESSINGER) dafür verantwortlich gemacht Neuerdings hat CAROLI (26) die Compression des Heringschen Kanals in der Peripherie des Läppchens als Ursache angegeben Befall des Leberparenchyms ist nicht von jeher als Ursache der infektiösen (oder katarrhalischen) Ikterusformen angesehen worden VIRCHOW erklärte daß der Verschluß des Choledochus durch einen Schleimpfropf die Ursache sei und GILBERT nahm an daß eine Cholangitis dem Abfluß der Galle entgegenstehe NAUNYN vermutete eine Cholangie Die neuen Untersuchungen von KALK und BUCHNER (96) haben durch laparoskopische Untersuchungen an mehreren hundert Kranken bewiesen daß im Verlauf der Hepatitis keine Galle mehr in die Gallenblase gelangt Die histologische Untersuchung von Probeexcisionen zeigt daß die Nekrose zuerst an der Peripherie des Läppchens auftritt und später erst in der centrilobulären Zone Wenn so auch eindeutig klargestellt ist daß Hepatitis und epidemischer Ikterus häufig gemeinsam auftreten darf man sich dennoch fragen ob die Hepatitis in der Genese der Hyperbilirubinämie eine Rolle spielt Wie CHABROL bemerkt hat führen die am wenigsten gewebeschädigenden Hepatitiden nämlich die Leptospirosen zur ausgeprägtesten Gelbsucht Andererseits kennt man Fälle von Hepatitis epidemica ohne Ikterus Endlich geht die Intensität des Ikterus nicht mit der Schwere der klinischen Manifestationen die man unter der Bezeichnung Leberinsuffizienz zusammenfaßt parallel CHABROL glaubt daß für die Entstehung der infektiösen Ikterusformen weniger die Wirkung des Erregers auf die Leber als vielmehr der allgemeine Befall des Organismus verantwortlich ist Bis dieses Kapitel der Virologie durch ein spezifisches Heilmittel endgültig abgeschlossen werden kann, muß sich der Kliniker dem Konzept von TROUSSEAU anschließen daß die infektiösen Ikterusformen vor allem Allgemeinkrankheiten und nicht isolierte Störungen des Stoffwechsels der Gallenfarbstoffe sind

LAND H W Z Zschr physiol Chem 232 (1935) 236 — 55 FISCHER H und HALBACH H Zschr physiol Chem 238 (1936) 59 — 56 FISCHER H und LINDNER F Lieb gs Ann Cl em 163 (1926) 54 — 57 FISCHER H und ORTH H Die Chemie des Pyrrols 2 Band Leipzig 1937 — 58 FISCHER H und PLIENINGER H Zschr physiol Chem 274 (19?) 231 — 59 FISCHER H und ROSE F Ber 46 (1913) 439 — 60 FISCHER H und STANGLER G Liebigs Ann Chem 459 (1927) 53 — 61 FISK A A Proc. Nat Acad Sci (USA) 36 (1950) 518 — 62 GAJDOS A und TIPREZ G Sang 18 (1947) 35 — 63 GARDIKAS C KENCH J E und WILKINSON J F Biochem J 46 (1950) 85 Nature 161 (1948) 607 — 64 GIBSON Q H Biochem J 42 (1948) 13 — 65 GILBERT A und HERSCHER M Presse méd (1906) 209 — 66 GILBERT A und CHABROL E Compt rend Soc biol 68 (1910) 836 961 — 67 GILBERT A HERSCHER M und POSTERNAK S Compt rend Soc biol 55 (1903) 530 — 68 GRANICK S Bull N Y Acad Med 25 (1949) 463 — 69 GRANICK S Symposium sur la Bioch mie de l Hema topo èse Deuxième Congrès Internat onal de Biochimie Paris 1952 — 70 GRANICK S Metabolism of Heme and Chloropl yll in »Chem cal Path vays of Metabol sm« 2 Band New York 1954 — 71 GRANICK S und BOGORAD L J Amer Chem Soc 75 (1953) 3610 — 72 GRANICK S und VAN DEN SHRIEK H G Proc Soc Exper Biol Med 88 (1955) 270 — 73 GRANICK S und GILDER H Advances Enzymol 7 (1947) 305 — 74 GRAY C H The Bile Pigments In Methuen s Monographs in Bioch emical Subjects London 1953 — 75 TAT R J GREENWALT T J und DAMESHEK W Zitiert nach Freeman S Ann Rev Physiol 8 (1946) 189 — 76 GRINSTEIN M ALDRICH H und HAWKINSON V J Biol Chem 179 (1949) 983 — 77 GRINSTEIN M KAMEN M D und MOORE C V J Biol Chem 179 (1949) 359 J Laborat Clin Med 33 (1948) 1478 — 78 GÜNTHER H Erg allg Path 20 (19??) 609 Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe 2 Band Berl n 1925 — 79 HAM T H Zitiert 205 — 79 bis) HARRISON T D J Biol Chem 134 (1940) 597 — 80 HAUROWITZ F Zschr physiol Chem 138 (1924) 68 — 81 HAUROWITZ F Zschr Physiol Chem 232 (1935) 146 — 82 HAUROWITZ F Haemoglobin Symposium London 1949 — 83 HAUROWITZ F und BURSA F Biochem J 44 (1948) 509 — 84 HAUROWITZ F und HARDIN R L The Proteins 2 Band Teil A New York 1954 — 85 HAWKINS W B und WHIPPLE G H Amer J Physiol 122 (1938) 418 — 86 HEILMEYER L Spectrophotometry in Med cine London 1943 — 87 HEILMEYER L und MUTIUS J Dtsch Arch kl n Med 182 (1938) 164 — 88 SNEFF H und KLEMM W J prakt Chem 154 (1939) 73 zit ert nach Chem Abstr 34 (1940) 2726 — 89 HEUBNER W Erg Physiol 43 (1940) 9 — 90 HORLEIN H und WEBER G Dtsch med Wschr 73 (1948) 476 — 91 ITANO H A Arch Biochem 41 (1953) 148 — 92 ITANO H
613 — 92 bis) JAYLE M F B
GROF P Biochem Zschr 237 (
P Nature 164 (1949) 622 —
posium London 1949 — 96
8 4 — 97 KEILIN D Proc Roy Soc Ser B 113 (1933) 393 — 98 KENCH J L

174 (1948) 97
183 (1950) 749
J Biol Chem
(1950) 359 —
Chem 184 (1950) 301 — 114D LONDON I M WEST R SHEMIN D und RITTENBERG D J Biol Chem 184 (1950) 365 — 115 MAC MAHON H E und THANNHAUSER S J Ann Int Med 30 (1949) 121 — 116 MALLOY H T und EVELYN K A J Biol

Tabelle 102 *Trennung und Eigenschaften einiger Plättchenfaktoren, die an der Blutgerinnung teilnehmen* (modifiziert nach STEFANINI (20))



Trennung

Lysierte Plättchen

Wasserlösliche Fraktion		*Wasserunlösliche Fraktion**
Adsorption an $Ca_3(PO_4)_2$ Gel oder an $BaSO_4$		Suspension in physiologischer Kochsalzlösung
Überstehendes	*Adsorbat*	Adsorption an $Ca_3(PO_4)_2$ Gel
30 Minuten zentrifugieren mit 32000 Umdreh./min	Elution mit Natriumcitrat 0,2 mol und 24 Stunden Dialyse gegen Leitungswasser	Elution mit Salzlösung und 24 Stunden Dialyse gegen Leitungswasser
↓	↓	↓
Faktor 1	Faktor 2	Thromboplastischer Faktor

Eigenschaften

Faktor 1	Faktor 2	Thromboplastischer Faktor
a) beschleunigt die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (Aktivität ähnlich dem labilen Faktor)	a) beschleunigt die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin	a) reagiert mit mehreren Plasmakomponenten unter Bildung aktiven Thromboplastins
b) wasserlöslich, fällbar durch Halbsättigung mit Ammonsulfat	b) wasserlöslich	b) wasserunlöslich, teilweise löslich in Citrat-Phosphat-Puffer
c) sedimentiert bei sehr schneller Zentrifugierung (32000 Umdrehungen/min, 30 Min.)	c) sedimentiert auch bei sehr schneller Zentrifugierung nicht	c) sedimentiert bei sehr rascher Zentrifugierung, 32000 Umdrehungen/min, 30 Min.)
d) hitzelabil (53°)	d) relativ hitzestabil	d) bei Lagerung nicht stabil, kann durch Thrombin jedoch reaktiviert werden, hitzestabil (56°)
e) wird von Gelen oder Bariumsulfat nicht adsorbiert	e) wird von Gelen oder Bariumsulfat adsorbiert	e) wird von Gelen und Bariumsulfat adsorbiert
f) stabil bei 4°		f) gehört der elektrophoretischen Fraktion der γ-Globuline an
		g) findet sich hauptsächlich in den Plättchen, aber auch im Gewebe und anderen Blutzellen
		h) hoher Phosphorlipoidgehalt, in der Zusammensetzung dem placentaren Thromboplastin sehr ähnlich

* Der thromboplastische Faktor wird bei allen Darstellungen von einem Antiheparinfaktor der Plättchen begleitet. Die beiden lassen sich gelegentlich dadurch trennen, daß der Antiheparinfaktor an Gelen nicht adsorbiert wird. Auch soll dieser Faktor nach langer Zentrifugierung im Bodensatz gefunden werden.

schentrager Lehnartz Physiologische Chemie Die Stoffe Berlin Göttingen Heidelberg 1951 — 175 SIEDEL W und MEIER E Zschr physiol Chem 242 (1936) 101 — 176 SIEDEL W und MÖLLER H Zschr physiol Chem 259 (1939) 113 — 177 SINGER K und FISHER B J Laborat Clin Med 42 (1953) 193 — 177 bis) SINGER K Amer J Med 18 (1955) 633 — 178 STOKINGER H E ALTMAN K I und SALOMON K Bio chim biophysica acta 12 (1954) 439 — 179 SUMEGI I Communication au Congrès International de Budapest 1948 — 180 THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten München 1927 — 181 THANNHAUSER S J und ANDERSEN E Dtsch Arch Klin Med 137 (1921) 179 — 182 THANNHAUSER S J ENDERLEN E und JENKE M Verh Naturhist med Ges Heidelberg 1925 — 183 THANNHAUSER S J und MAGENDANTZ H Ann Int Med 11 (1938) 1662 — 184 THOMPSON H E und WYATT B L Arch Int Med 61 (1938) 481 — 184 b s) TREIBS A Chemische

194 WALSCH R J THOMAS E D GROW S K FLUHARTY R G und FINCH C A Science 110 (1949) 396 — 195 WARBURG O und NEGELEIN E Ber 63B (1930) 1816 — 196 WATSON C J Zschr physiol Chem 204 (1932) 57 — 197 WATSON C J Zschr physiol Chem 221 (1933) 145 — 198 WATSON C J PASS I und SCHWARTZ S J Biol Chem 139 (1941) 583 — 199 WATSON C J Blood 1 (1946) 99 — 200 WATSON C J Arch Int Med 86 (1950) 797 — 201 WATSON C J SBOROV V und SCHWARTZ S Proc Soc exper Biol Med 49 (1942) 647 — 202 WATSON C J und SCHWARTZ S Proc Soc Exper Biol Med 47 (1941) 393 — 203 WELLS I C und ITANO H A J Biol Chem 188 (1951) 65 — 204 WESTALL R G Nature 170 (1952) 614 — 205 WINTROBE M M Clinical Hematology London 1951 — 206 WITH J K Acta med Scand 128 (1947) 25 Acta med Scand 131 (1948) 93 — 207 WITTENBERG J und SHEMIN D J Biol Chem 178 (1949) 47 — 208 WITTENBERG J und SHEMIN D J Biol Chem 185 (1950) 103 — 209 WYMAN J Jr J Biol Chem 127 (1939) 581 — 210 WYMAN J jr Haemoglobin Symposium London 1949

Tabelle 104 (Fortsetzung)

	Löslichkeit	Wirksamer pH-Bereich	Wirkung von Dicumarol auf die Konzentration	*Adsorption* an Gelen oder Filtern	Bem kun
Antihämophiles Globulin	wasserlöslich		keine	keine	
Plasma-Thromboplastin-Komponente		4—11,2	keine	adsorbiert aus Oxalatplasma, kann durch Natriumcitrat eluiert werden	
Prothrombin	wasserlöslich	isoelektrischer Punkt 4,2	Konzentration verringert	ebenfalls	α_1 Gl schw hal Glyko
Stabiler Faktor		4—8	ebenfalls	ebenfalls	
Labiler Faktor	wasserlöslich	4—10,5	keine	keine	behe Gerin defe gealt Pl
Fibrinogen	löslich in physiologischer Kochsalzlösung	isoelektrischer Punkt 5,3	keine	keine	*Fibri* wesen ähnli gen
Thrombin	wasserlöslich		indirekte Verringerung der Konzentration	keine	ein Schw ko hy
Profibrinolysin	wasserlöslich	4,5—8	keine	keine	

Blutgerinnung

Von

Mario Stefanini

Zur raschen Bildung optimaler Mengen von aktivem Thromboplastin werden neben den thromboplastischen Faktoren der Plättchen aus dem Plasma *antihämophiles Globulin Plasma Thromboplastin Komponente*, *Plasma Thromboplastin Vorläufer Thromboplastininfaktor D Faktor* X usw benötigt Die Umwandlung von *Prothrombin* in Thrombin erfordert außer aktivem Thromboplastin *Calcium* und zwei Plasmafaktoren den *labilen* und den *stabilen* Darüber hinaus finden sich im Plasma und im Serum noch Stoffe die anscheinend für die optimale Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin und für die optimale Retraktion notwendig sind, jedoch noch nicht hinreichend charakterisiert werden können

Viele der vorher genannten Faktoren werden sowohl im Plasma als auch im Serum gefunden (Tab 103) Die Konzentration dieser Stoffe im Serum hängt von ihrem Verbrauch im Gerinnungsprozeß ab Antihämophiles Globulin und Prothrombin werden bei der normalen Gerinnung vollständig oder nahezu vollständig verbraucht die thromboplastische Komponente, der Thromboplastinvorläufer, Calcium und der stabile Faktor nur in geringem Maße Der labile Faktor wird zum größten Teil in *Serumaccelerator* umgewandelt der zwar während des Gerinnungsvorganges stark aktiv ist nach Beendigung der Gerinnung aber rasch aus dem Serum verschwindet Endlich enthält das Serum *Metathrombin*, das Produkt der reversiblen Inaktivierung von Thrombin durch Antithrombin

Ablauf des Blutgerinnungsvorganges

Die Vielfalt der Plättchen und Plasmafaktoren deutet bereits die komplexe Natur ihres Zusammenwirkens während der Blutgerinnung an Die Ansichten über die Art dieses Zusammenwirkens sind sehr unterschiedlich, die Ursache dafür dürfte hauptsächlich darin liegen daß die Blutgerinnung eine im wesentlichen autokatalytische Reaktion darstellt deren Einteilung in verschiedene Phasen und deren Deutung als ein Nacheinander von Reaktionen offensichtlich artifiziell ist Aus didaktischen Gründen ist dies aber trotzdem notwendig Die folgenden Darstellungen gründen sich auf Ansichten über die sich die meisten Forscher einig sind

Bildung von Thromboplastin

Der entscheidende Schritt bei dieser Phase ist das Zusammenwirken des thromboplastischen Faktors der Plättchen mit dem antihämophilen Globulin Die Plasma Thromboplastin Komponente, der Plasma Thromboplastin Vorläufer und andere ähnliche Faktoren sowie Calcium, dienen wahrscheinlich als Katalysatoren bei dieser Reaktion (Tab 106), die vermutlich schrittweise über viele intermediäre Einzelreaktionen verläuft So dürfte Calcium mit der Plasma Thromboplastin Komponente reagieren ehe diese an der Thromboplastinbildung teilnimmt Auch das antihämophile Globulin muß wahrscheinlich aktiviert werden, bevor Thromboplastin gebildet wird Es wurde allgemein angenommen, daß der Abbau von Plättchen an der Stelle des Gefäßschadens zur Freisetzung des thromboplastischen Faktors führt und damit die erste Phase des Gerinnungsvorganges darstellt Durch massive intravenöse Verabreichung von thromboplastischem Plättchenfaktor konnte jedoch beim Menschen keine nachweisbare intravasculäre Gerinnung hervorgerufen werden, so daß diese Theorie bezweifelt werden muß Heute nimmt man deshalb an, daß bei einer Gefäßschädigung Gewebsthrombokinase frei wird, die zusammen mit Calcium labilem und

Fur eine wirksame Hamostase sind eine intakte Gefäßwand, normale Plattchen und ein wirkungsvoller Gerinnungsmechanismus gleich unentbehrlich Die Besprechung der Rolle des Gefaßmechanismus und der Plattchen gehort nicht in den Rahmen dieses Lehrbuches, es sei lediglich auf neuere Monographien (1, 2, 3) verwiesen Die folgenden Ausfuhrungen beschranken sich auf die Vorgange bei der Blutgerinnung

Primäre Gerinnungsfaktoren

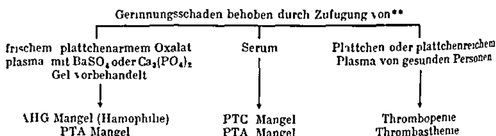
Die Zahl der Faktoren, von denen man annimmt, daß sie bei der Blutgerinnung eine Rolle spielen, hat sich in den letzten Jahren stark vermehrt Dies hat viele Grunde die Einfuhrung von verschiedenen Bezeichnungen fur Faktoren, die sich bezuglich ihrer Eigenschaften und Aktivität sehr ahneln und wahrscheinlich identisch sind, die Neigung, die Existenz neuer Wirkstoffe auf Grund grober und einfacher Versuche anzunehmen, die Nichtbeachtung der Moglichkeit, daß anscheinend neuentdeckte Faktoren Zwischenprodukte der verschiedenen Phasen der Blutgerinnung sein konnten Es soll hier versucht werden, die bestehende Verwirrung aufzuklaren und ein einheitliches, allgemeingultiges Bild der Blutgerinnung zu geben das sowohl auf klinischen als auch auf experimentellen Beobachtungen und Tatsachen beruht

Die fur die normale Blutgerinnung notwendigen Faktoren stammen aus den Plattchen und dem Plasma Ihre Eigenschaften sind in den Tabellen 102—104 zusammengefaßt, ihre Synonyma in Tabelle 105 Aus den Plattchen stammen a) ein *thromboplastischer Faktor*, der fur die Bildung von Thromboplastin unentbehrlich ist, b) ein *Plattchenfaktor 1* der die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin beschleunigt, und c) ein *Plattchenfaktor 2*, der die Fibrinbildung beschleunigt Wahrend der thromboplastische Faktor eindeutig identifiziert und charakterisiert werden konnte, ist es noch zweifelhaft ob die Plattchenfaktoren 1 und 2 eigene Wirkstoffe sind Besonders der Plättchenfaktor 1 hat viele Eigenschaften mit dem Serumaccelerator gemeinsam (s unten) Ein *Antiheparinfaktor* in den Plättchen ist ebenfalls beschrieben worden (4) obgleich seine Eigenschaften denen des thromboplastischen Faktors aus den Plättchen nahezu gleichen Es sei kurz daran erinnert daß außer diesen Faktoren die direkte Beziehungen zur Blutgerinnung haben, weitere Wirkstoffe durch den Zerfall der Plättchen frei werden, die ebenfalls eine Rolle in der Blutgerinnung spielen, wie das gefaßverengende *Serotonin* (5 Hydroxytryptamin), *Antifibrinolysin* und außer dem vielleicht noch eine Substanz die an der Retraktion des Gerinnsels beteiligt ist (*Retractoenzym*) Einige der Substanzen, die mit der Funktion der Plättchen zu tun haben, mogen von den Plattchen nur transportiert werden und keine eigentlichen Plattchenbestandteile darstellen Dies gilt, wie neuere Arbeiten zeigen, fur Serotonin und Antifibrinolysin und vielleicht fur weitere Faktoren Eigene Arbeiten haben ergeben, daß im Acetonextrakt aus Plättchen eine Substanz vorkommt, welche die Retraktion in „plättchenfreiem", nativem, menschlichem Plasma fordert Dieser Faktor wird *Retractin* genannt Daneben besitzen die Plättchen die Eigenschaft, bei einer

mit dem labilen Faktor den Prothrombinumwandlungskomplex. Eine Störung dieser Phase der Blutgerinnung zeichnet sich durch eine verlängerte Plasma-Prothrombin-Zeit bei Ein-Schritt-Bestimmung, aus. Nachdem bei der Durchführung dieser Probe aktives Thromboplastin (aus Geweben) und Calcium in optimalen Mengen zugesetzt werden, kann die Verlängerung der Plasma-Prothrombin-Zeit sowohl durch eine niedrige Prothrombinkonzentration als auch durch einen Mangel von labilem und stabilem Faktor hervorgerufen sein. Durch spezifische Methoden ist es heute möglich, eine Einzelbestimmung dieser drei Stoffe durchzuführen (Tab. 107). Diese Differenzierung von Prothrombin-, stabilem und labilem Faktormangel hat sowohl therapeutische als auch diagnostische und theoretische Bedeutung. So kann eine Blutung durch Mangel an labilem Faktor nur durch Frischblut beherrscht werden, während bei Mangel an stabilem Faktor oder Prothrombin Blutkonserve oder Plasma ebenso wirksam sind. Außerdem kann ein Mangel an stabilem Faktor oder Prothrombin durch die Zufuhr von Vitamin K behandelt werden, wobei allerdings die Wirksamkeit der Vitaminzufuhr davon abhängt, ob es sich um einen congenitalen oder erworbenen Mangelzustand handelt; im letzteren Falle spielt auch die Größe der Leberschädigung eine Rolle. Der Mangel an labilem Faktor wird durch Vitamin K nicht beseitigt.

Tabelle 107. *Untersuchungsmethoden zur Feststellung des bei Gerinnungsschäden mangelnden Faktors*

a) Hohe Prothrombinaktivität im *Serum* (geringer Prothrombinverbrauch („konsumption")) weist auf Thromboplastinmangel* hin



b) Verlängerte *Plasma*-Prothrombinzeit (geringe Plasma-Prothrombinaktivität) weist auf Prothrombinmangel oder Mangel an stabilem oder labilem Faktor* hin



* Antikoagulantien müssen in jedem einzelnen Fall ausgeschlossen werden (s. Tab. 111).

** Das Reagens wird in gleichem Volumen dem Vollblut oder dem decalcifizierten Plasma zugesetzt. Die Mischung wird dann optimal recalcifiert und die Gerinnung abgewartet. Die Aktivität des Prothrombins im Serum wird eine Stunde nach Beendigung der Gerinnung bestimmt.

*** Das Reagens wird zu dem decalcifierten Plasma des Patienten in gleichen Mengen zugefügt.

Gefäßschädigung zu agglutinieren und so als mechanischer Verschluß zu wirken, auch sind sie für die Retraktion unerläßlich. Dadurch nehmen sie eine besondere Stellung in der Hämostase und besonders in der Blutgerinnung ein, und es ist leicht zu verstehen, daß Thrombocytenmangel eine starke Blutungsneigung bedingt, an der alle Mechanismen der Hämostase beteiligt sind (5).

Die aus dem Plasma stammenden Gerinnungsfaktoren sind zahlreicher. Sie können zum Zwecke der besseren Klassifizierung in zwei Gruppen eingeteilt werden: in gerinnungshemmende und gerinnungsfördernde. Die Stoffe, die die Gerinnung fördern, können ihrerseits je nach der Phase der Blutgerinnung, die sie beeinflussen, in drei Untergruppen eingeteilt werden. Der grundlegende Vorgang bei der Blutgerinnung ist die Bildung von Thrombin aus Prothrombin. Die Voraussetzung dazu ist, daß vorher Thromboplastin oder Thrombokinase gebildet wird, die zwar im Gewebe vorkommt, im Plasma jedoch nur in der Form eines inaktiven Vorläufers vorliegt. Sobald Thrombin gebildet ist, setzt die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin ein.

Tabelle 103. *Faktoren, die am Gerinnungsvorgang teilnehmen* (modifiziert nach STEFANINI (5))

Plättchen	*Plasma*	*Serum***
1 Plättchenfaktor 1***	A *Gerinnungsfördernde Stoffe*	
2 Plättchenfaktor 2	1 Antihämophiles Globulin (AHG)	
3 Thromboplastischer Plättchenfaktor (Faktor 3)	2 Plasma Thromboplastin Komponente (PTC)	1 PTC
4 Antiheparin Faktor der Plättchen	3 Plasma Thromboplastin Vorläufer (PTA)	2 PTA
	4 Andere (PTF D, Faktor X usw.)	
	5 Prothrombin	
	6 Calcium	3 Calcium
	7 Labiler Faktor	4 Serum Accelerator
	8 Stabiler Faktor	5 Aktivierter (?) stabiler Faktor
	9 Fibrinogen	
	B *Gerinnungshemmende und fibrinolytische Stoffe**	6 Thrombin
		7 Metathrombin
	10 Antithromboplastine	8 Antithromboplastine
	11 Antithrombine	9 Antithrombine
	12 *Albumin X*	10 *Albumin X*
	13 Profibrinolysin	11 Profibrinolysin
	14 Antifibrinolysin	12 Antifibrinolysin
	15 Antifibrinolysokinase	13 Antifibrinolysokinase

* Die Existenz weiterer Antikoagulantien, einschließlich von Hemmstoffen für den labilen und stabilen Faktor, Prothrombin usw., ist postuliert worden.

** Auch Serum enthält AHG und Prothrombin, deren Mengen vom Grad des Verbrauches während der Gerinnung abhängen.

*** Plättchenfaktor 1 und labiler Faktor haben im wesentlichen die gleichen Eigenschaften. Es ist möglich, daß es sich bei ihnen um die gleiche Substanz handelt, die an die Plättchen adsorbiert werden kann.

mit dem labilen Faktor den Prothrombinumwandlungskomplex. Eine Störung dieser Phase der Blutgerinnung zeichnet sich durch eine verlängerte Plasma-Prothrombin-Zeit bei Ein-Schritt-Bestimmung aus. Nachdem bei der Durchführung dieser Probe aktives Thromboplastin (aus Geweben) und Calcium in optimalen Mengen zugesetzt werden, kann die *Verlängerung der Plasma-Prothrombin-Zeit sowohl durch eine niedrige* Prothrombinkonzentration als auch durch einen Mangel von labilem und stabilem Faktor hervorgerufen sein. Durch spezifische Methoden ist es heute möglich, eine Einzelbestimmung dieser drei Stoffe durchzuführen (Tab. 107). Diese Differenzierung von Prothrombin-, stabilem und labilem Faktormangel hat sowohl therapeutische als auch diagnostische und theoretische Bedeutung. So kann eine Blutung durch Mangel an labilem Faktor nur durch Frischblut beherrscht werden, während bei Mangel an stabilem Faktor oder Prothrombin Blutkonserve oder Plasma ebenso wirksam sind. Außerdem kann ein Mangel an stabilem Faktor oder Prothrombin durch die Zufuhr von Vitamin K behandelt werden, wobei allerdings die Wirksamkeit der *Vitaminzufuhr davon abhängt, ob es sich um einen congenitalen oder erworbenen* Mangelzustand handelt; im letzteren Falle spielt auch die Größe der Leberschädigung eine Rolle. Der Mangel an labilem Faktor wird durch Vitamin K nicht beseitigt.

Tabelle 107. *Untersuchungsmethoden zur Feststellung des bei Gerinnungsschäden mangelnden Faktors*

a) Hohe Prothrombinaktivität im *Serum* (geringer Prothrombinverbrauch (Konsumption)) weist auf Thromboplastinmangel* hin

Gerinnungsschaden behoben durch Zufügung von**

frischem plättchenarmem Oxalatplasma mit $BaSO_4$ oder $Ca_3(PO_4)_2$ Gel vorbehandelt	Serum	Plättchen oder plättchenreichem Plasma von gesunden Personen
↓	↓	↓
AHG-Mangel (Hämophilie) PTA-Mangel	PTC-Mangel PTA-Mangel	Thrombopenie Thrombasthenie

b) Verlängerte *Plasma*-Prothrombinzeit (geringe Plasma-Prothrombinaktivität) weist auf Prothrombinmangel oder Mangel an stabilem oder labilem Faktor* hin

Gerinnungsschaden behoben durch Zufügung von***

Plasmakonserve	Serumkonserve	frischem Oxalatplasma mit $BaSO_4$ oder $Ca_3(PO_4)_2$ *Gel vorbehandelt*
↓	↓	↓
Prothrombinmangel *Mangel an stabilem Faktor*	Mangel an stabilem Faktor	Mangel an labilem Faktor

* Antikoagulantien müssen in jedem einzelnen Fall ausgeschlossen werden (s. Tab. 111)

** [illegible] ...erten Plasma ... ırtet. Die ... erinnung

*** Das Reagens wird zu dem decalcifierten Plasma des Patienten in gleichen Mengen zugefügt

Tabelle 105 *Synonyme einiger Faktoren die an dem Vorgang der Blutgerinnung beteiligt sind* (nach STEFANINI (20))

Viele der Faktoren die in Gruppe 3 aufgeführt sind sind wahrscheinlich a) Gemische der labilen und stabilen Faktoren b) Gemische von stabilem Faktor und Prothrombin c) möglicherweise Zwischenstufen der Prothrombin → Thrombinreaktion und damit Prothrombinderivate

Soweit die englischen Bezeichnungen nicht ohne weiteres aus den deutschen hervorgehen (factor = Faktor) sind sie in Klammern beigefügt

---

1 Faktoren der Thromboplastinaktivierung

a) *Thromboplastischer Plättchenfaktor*
- Thromboplastinogenase
- Plättchen Aktivator
- Thromboplastische celluläre Komponente (TCC)

b) *Antihämophiles Globulin*
- Prothrombokinase
- Plasmakinin
- Thromboplastinogen
- Thrombocytolysin
- Thrombokatalysin
- Thromboplastische Plasmakomponente (TPC)*
- Thromboplastischer Plasmafaktor
- Faktor VIII
- Thromboplastischer Plasmafaktor A (PTF A)

c) *Plasma Thromboplastin Komponente* (PTC)
- Christmas Faktor
- Antihämophiles Globulin B
- Faktor IX
- Thromboplastischer Plasmafaktor B (PTF B)

d) *Plasma Thromboplastin Vorläufer (Antecedent)* (PTA)
- Thromboplastischer Plasmafaktor C (PTF C)
- ? Faktor X

e) *Thromboplastischer Plasmafaktor D* (PTF D)
- ? Faktor X

2 Gewebsthromboplastin
- Thrombokinase
- Cytozym
- Thromboplastisches Protein
- Thrombokinin

3 Faktoren der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (außer Thromboplastin und Calcium)

a) *Labiler Faktor*
- Thrombogen
- Komponente A des Prothrombins
- Faktor V
- Accelerator Faktor
- Cofaktor des Thromboplastins
- Plasma Ac Globulin → Serum Ac Globulin
- ? Prothrombinokinase → Thrombokinase**
- Plasma Prothrombinumwandlungs (conversion) Faktor → Serum Accelerator
- Proaccelerin → Accelerin

b) *Stabiler Faktor*
- Cofaktor V
- ? Komponente B des Prothrombins
- Prothrombin Accelerator
- Prothrombin Umwandlungs (conversion oder converting) Faktor
- Cothromboplastin
- Plasmavorläufer → Serum Prothrombin Umwandlungs (conversion) Accelerator (SPCA)
- Proconvertin → Convertin
- Faktor VII
- ? Prothrombinogen (inaktives Prothrombin)
- Kappa Faktor (bei Hühnern)

---

* Nicht zu verwechseln mit PTC (Plasma Thromboplastin Komponente) (siehe Text)

** *d h ein Stoff der die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin beeinflussen kann*

eine viel wirksamere Substanz, den Serumaccelerator, um Dadurch wird nun mit rasch anschwellender Geschwindigkeit Thrombin gebildet und eine „explosive" Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin findet statt

Die autokatalytische Reaktion hat fur die Blutgerinnung große Bedeutung So kann die Blutgerinnung im gesamten auch dann noch normal ablaufen, wenn ein deutlicher Mangel an einem oder mehreren der einzelnen Gerinnungsfaktoren besteht Bekanntermaßen tritt eine klinisch faßbare Blutung erst dann auf, wenn der Mangel an einem Gerinnungsfaktor sehr ausgeprägt wird, denn 50000 Thrombocyten pro mm³ 20% Prothrombin oder 10% antihämophiles Globulin reichen in der Regel aus um das Auftreten einer Blutung zu verhuten Eine der Ursachen dafur ist die Tatsache daß durch die autokatalytische Natur der Reaktion alle Faktoren vollständig aufgebraucht werden so daß eine hinreichende Thrombinbildung gewährleistet ist (10)

Blutgerinnungshemmende Mechanismen

Der autokatalytische Mechanismus stellt einen wirksamen Schutz gegen Blutungen dar, aber sein Überhandnehmen konnte zu gefährlichen, ausgedehnten intravascularen Gerinnungsvorgangen fuhren Der Korper ist jedoch imstande, ein Gleichgewicht zwischen gerinnungsfordernden und gerinnungshemmenden Kraften aufrechtzuerhalten so daß maximale Hamostase trotz minimaler intravasculärer Gerinnung gesichert bleibt Dies wird durch naturlich vorkommende Antikoagulantien und durch thrombinhemmende Mechanismen erreicht

Die gerinnungshemmenden Mechanismen konnen in spezifische und unspezifische eingeteilt werden Zu den unspezifischen Mechanismen zählen a) Wegschwemmen von Thrombin durch den Blutfluß aus der Wunde, b) die Wirkung verschiedener Plasmaeiweiße die in der Lage sind, Gerinnungsfaktoren an ihrer Oberfläche zu adsorbieren und sie dadurch dem Gerinnungsprozeß zu entziehen, c) der Fibrinpfropf selbst der wie ein großer Schwamm wirkt und große Mengen Thrombin adsorbieren kann (11) Allerdings wird Thrombin wahrend der Retraktion wieder freigesetzt doch ist dies ein langsames Freiwerden im Gegensatz zu der „explosionsartigen" Thrombinbildung bei der Autokatalyse Zu den naturlich vorkommenden spezifisch wirksamen gerinnungshemmenden Substanzen zählen a) Antithromboplastine im Plasma Serum oder Geweben Eines der Antithromboplastine kann anscheinend die Bildung des Thromboplastins verhindern (sein Überschuß soll die klassische Hämophilie hervorrufen (12)) ein anderes hemmt die Wirkung des fertigen Thromboplastins, b) das naturliche Antithrombin aus Plasma und Serum, c) Albumin X, das ebenfalls im Plasma und Serum vorkommt und fur die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins notwendig ist Auch Heparin ist hauptsächlich ein Antithrombin, obgleich es auch die anderen Phasen des Gerinnungsprozesses hemmt, d) in vitro und beim Hund kann eine Substanz nachgewiesen werden, die Antithrombinwirkung besitzt im ubrigen viele Eigenschaften mit dem Accelerator der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin wie er in Serum und Plattchen vorkommt gemeinsam hat (13)

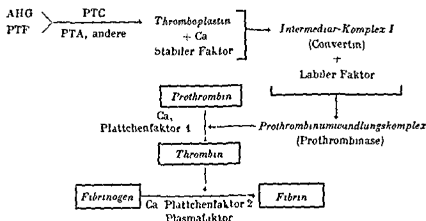
Fibrinolyse

Es ist zweifelhaft, ob die Fibrinolyse bei der normalen Blutgerinnung eine Rolle spielt jedoch ist sie von pathogenetischer Bedeutung bei gewissen Blutungsneigungen Im circulierenden Blut kann kein Ferment nachgewiesen werden, das in der Lage wäre, einen Thrombus aufzulosen, doch findet unter bestimmten Bedingungen eine

stabilem Faktor auf Prothrombin einwirkt und etwas Thrombin bildet Dieses Thrombin verwandelt dann einen inaktiven Vorläufer des antihämophilen Globulins in eine aktivere Substanz, die in der Lage ist, gemeinsam mit den anderen Plättchen und Plasmafaktoren Thromboplastin zu bilden (6)

Mangelhafte Thromboplastinbildung ist für das Hämophilie Syndrom (klassische Hämophilie, sowie PTC , PTA PTF D Mangel) und die thrombocytopenischen Zustände typisch Vom Standpunkt des Laboratoriums aus gesehen, ist sie durch eine schwere Schädigung der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin während der Gerinnung gekennzeichnet die durch einen Mangel an Thromboplastin entsteht So ist es für diese Zustände typisch, daß die Aktivität des Prothrombins im Plasma normal und im Serum ebenso hoch wie im Plasma ist

Tabelle 106 *Die Phasen des Blutgerinnungsvorganges beim Menschen**



* Antihämophiles Globulin (AHG) und thromboplastischer Plättchenfaktor reagieren unter Bildung von Thromboplastin in Anwesenheit der Plasma Thromboplastin Komponente (PTC), des Plasma Thromboplastin Vorläufers (PTA) und möglicherweise anderer Faktoren

Bildung von Thrombin

Umwandlung von Prothrombin in Thrombin geschieht durch einen Prothrombinumwandlungskomplex (Prothrombinase) (Tab 106) Dieser Faktor, eine labile Substanz möglicherweise enzymatischer Natur, wird aus Thromboplastin, dem stabilen Faktor, Calcium und dem labilen Faktor durch eine Reihe rasch aufeinanderfolgender Reaktionen gebildet (7, 8, 3) Eine versuchsweise Rekonstruktion dieser Reihenfolge ergibt, daß Thromboplastin, Calcium und der stabile Faktor zuerst unter Bildung eines intermediären Komplexes reagieren, dieser seinerseits bildet zusammen

entgegenwirken. Dieses Gleichgewicht ist so stabil, daß es nur durch anhaltende Freisetzung großer Mengen von Kinase oder eine schwere Schädigung der Antifibrinolyse gestört werden kann.

Retraktion

Auch die Retraktion des Gerinnsels spielt bei der Hämostase eine Rolle von ungewisser Bedeutung. Für die normale Retraktion sind optimale Bedingungen bezüglich Temperatur und pH, normale Konzentration und Funktion des Plasmafibrinogens, Thrombocyten sowie die Anwesenheit eines zusätzlichen Globulinfaktors, der in Serum und Plasma vorliegt, notwendig. Der eigentliche Mechanismus der Retraktion ist noch unbekannt. Die Fibrinfasern verhalten sich während des ganzen Vorganges völlig passiv. Das Fibringerinnsel zeigt vor und nach Retraktion die gleiche Struktur in Form eines Netzes aus Fibrinfasern, in dem Plättchenklumpen an den Kreuzungsstellen angehäuft sind. Der einzige Unterschied besteht darin, daß die einzelnen Fibrinfasern im retrahierten Gerinnsel näher beieinander liegen (15) (Abb. 192).

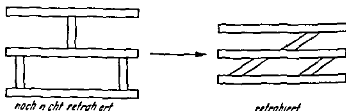


Abb. 192. *Graphische Darstellung der Retraktion des Gerinnsels.* In dem noch nicht retrahierten Gerinnsel sind die Fibrinfasern als regelmäßiges Netz angeordnet mit Plättchenklumpen an den Kreuzungsstellen. Im retrahierten Gerinnsel weisen die Fibrinfasern dieselben Größenverhältnisse auf, doch scheinen sie näher beisammenzuliegen. (Abbildung von R. GREENE und E. LOZNER, Syracuse, New York.)

Versagen der Blutgerinnung

Störungen der Blutgerinnung können durch verschiedene Umstände hervorgerufen werden: a) Quantitative oder qualitative Schädigungen der Plättchen, b) quantitativer Mangel eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren, c) Überschuß von gerinnungshemmenden Substanzen im Kreislauf, d) Aktivierung der Fibrinolyse.

Die Vielfalt der Funktionen der Plättchen bei der Hämostase (und besonders der Blutgerinnung) erklärt, daß ein *Mangel an Plättchen* zu starken Blutungsneigungen führt, bei denen außer Hautblutungen (Petechien und Ecchymosen) auch Schleimhaut- und innere Blutungen vorkommen. Ausgesprochene Thrombopenien führen nach Verletzungen wegen unzureichender Freisetzung von Serotonin zu mangelhafter Vasoconstriction. Die Bildungen von Thromboplastin, Thrombin und Fibrin verlaufen wegen des Mangels an den verschiedenen Plättchenfaktoren, die an der Gerinnung teilnehmen, subnormal. Das Blutgerinnsel retrahiert sich nicht oder nur sehr wenig. Auflösung des Gerinnsels kann vorkommen, auf Grund einer Verringerung von Antifibrinolysin, für das die Plättchen eine wichtige Quelle darstellen. Von großer Bedeutung ist auch eine Gruppe von Krankheiten, bei denen die Thrombocytenzahl normal oder nur wenig verringert ist, jedoch eine oder mehrere der Plättchenfunktionen anomal sind (Tab. 110). Diese werden unter dem allgemeinen Namen Thrombasthenien

Bildung von Fibrin

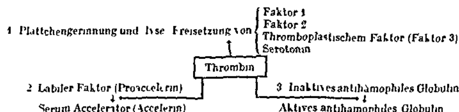
Menschliches Fibrinogen und Fibrin scheinen im wesentlichen identisch zu sein, da sie neben anderen gemeinsamen Eigenschaften identische Antigenwirkung besitzen und identische enzymatische Abbauprodukte ergeben. Die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch Thrombin besteht vermutlich in Veränderungen innerhalb des Moleküls, die eine dreidimensionale Polymerisierung der großen Fibrinogenmoleküle hervorrufen. Die Polymerisierung verläuft schrittweise unter Bildung von Zwischenprodukten. Eines von diesen (Fibrinogen B) kann durch β-Naphthol gefällt werden, *seine Anwesenheit im Plasma wurde als Beweis für intravasculäre Gerinnungsvorgänge* und damit für Thromboseneigung angesehen (9). Diese Hypothese hat sich nicht bestätigt. Für die optimale Fibrinbildung sind Calcium, Plättchen oder ein Plättchenfaktor sowie ein im normalen Plasma und Serum anwesender Faktor, der noch nicht genau beschrieben werden kann, notwendig (Tab. 106).

Blutgerinnung als autokatalytischer Vorgang

Die Bildung eines festen Fibrinpfropfens an der Stelle einer Gefäßverletzung hängt im wesentlichen davon ab, ob eine hohe örtliche Thrombinkonzentration aufrecht erhalten wird. Die auswaschende Wirkung des aus der Wunde strömenden Blutes, die Wirkung der natürlicherweise vorkommenden Anticoagulantien und die Tendenz der Gerinnungsreaktionen, sich in kurzer Frist zu erschöpfen, würden es wahrscheinlich unmöglich machen, diese örtliche hohe Thrombinkonzentration aufrechtzuerhalten, wenn der Ablauf der Blutgerinnung nicht autokatalytisch erfolgen würde.

Thrombin ist die Schlüsselsubstanz der autokatalytischen Phase der Blutgerinnung. Diese Phase macht zunächst eine „Anlaufperiode" durch, während der Reaktionen ablaufen, die zur Bildung subkritischer Thrombinmengen führen. Auf die Bildung dieser geringen Thrombinmengen folgen einige weitere Reaktionen, welche die *Grundlage des autokatalytischen Vorganges darstellen (Tab. 108). Die Bildung von* Thromboplastin wird stark beschleunigt, da Thrombin massive örtliche Plättchenzerstörungen bewirkt, vermutlich wird auch das antihämophile Globulin aus einer inaktiven Vorstufe aktiviert. Weiterhin wandelt das Thrombin den labilen Faktor in

Tabelle 108. *Mechanismus der Autokatalyse der Blutgerinnung nach Bildung von Thrombin**
(modifiziert nach STEFANINI (3))



stule

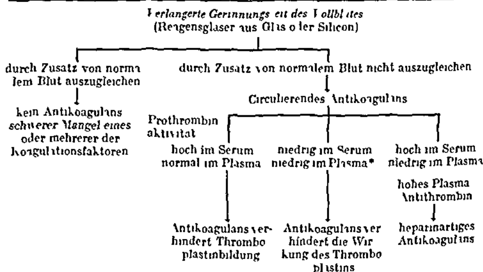
Ersatzes durch Blutkonserven, die arm an labilem Faktor sind) *und nach Bestrahlungen* oder Therapie mit radioaktiven Substanzen beobachtet wird.

Die *Fibrinogenmangelkrankheiten* schließen die Afibrinogenämie, die nahezu immer congenital auftritt, und die Fibrinogenopenie ein. Die Fibrinogenopenie kann chronisch verlaufen wie bei schweren Leberkrankheiten oder Mangelernährung oder akut wie bei den Fibrinogenopenien der Geburtshilfe. Die chronische Fibrinogenopenie ist gewöhnlich die Folge mangelhafter Eiweißsynthese, während die akute Fibrinogenopenie eine kompliziertere Pathogenese besitzt. Uterusgewebe, Placenta und Fruchtwasser enthalten gleichzeitig Stoffe mit thromboplastischen Eigenschaften und solche *mit kinatischer Aktivität* (d. h. der Fähigkeit, Profibrinolysin in Fibrinolysin zu verwandeln). Wenn diese Stoffe in den Kreislauf gelangen, kommt es entweder zu intravasculärer Gerinnung (und damit Fibrinogenverbrauch) oder zu Aktivierung der Fibrinolyse, wodurch nicht nur Fibrin, sondern in geringerem Maße auch Fibrinogen abgebaut wird. Intravasculäre Gerinnung ist vermutlich häufiger die Ursache der Fibrinogenopenie als die Fibrinolyse, obwohl die beiden Mechanismen bei den meisten Patientinnen mit Fibrinogenopenie gemeinsam vorkommen.

Gerinnungshemmende Substanzen sind in seltenen Fällen die Ursache eines Versagens der Blutgerinnung, führen dann jedoch zu schweren Ausfallserscheinungen. Anticoagulantien hemmen verschiedene Phasen und Mechanismen des Gerinnungsvorganges (Tab. 111). *Die dadurch hervorgerufene Verlängerung der Gerinnungszeit von* Vollblut wird durch Zusatz normalen Blutes kaum beeinflußt. In der Mehrzahl der Fälle verhindern die gerinnungshemmenden Substanzen die *Bildung von Thromboplastin*. Diese Art der Schädigung wird bei Patienten mit schwerer Hämophilie die

Tabelle 111. *Nachweis circulierender Antikoagulantien*

Eine Verlängerung der Gerinnungszeit von Vollblut, die durch die Zugabe eines gleichen Volumens von normalem Vollblut nicht aufgehoben wird, zeigt die Anwesenheit eines circulierenden Antikoagulans an. Bestimmung der Prothrombinaktivität im Plasma und Serum ermöglicht die Differenzierung der Wirkungsmechanismen der Antikoagulantien.



* Durch Zusatz eines Überschusses Thromboplastin teilweise aufzuheben

Bildung von Fibrin

Menschliches Fibrinogen und Fibrin scheinen im wesentlichen identisch zu sein, da sie neben anderen gemeinsamen Eigenschaften identische Antigenwirkung besitzen und identische enzymatische Abbauprodukte ergeben. Die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch Thrombin besteht vermutlich in Veränderungen innerhalb des Moleküls, *die eine dreidimensionale Polymerisierung der großen Fibrinogenmoleküle* hervorrufen. Die Polymerisierung verläuft schrittweise unter Bildung von Zwischenprodukten. Eines von diesen (Fibrinogen B) kann durch β-Naphthol gefällt werden; seine Anwesenheit im Plasma wurde als Beweis für intravasculäre Gerinnungsvorgänge und damit für Thromboseneigung angesehen (9). Diese Hypothese hat sich nicht bestätigt. Für die optimale Fibrinbildung sind Calcium, Plättchen oder ein Plättchenfaktor sowie ein im normalen Plasma und Serum anwesender Faktor, der noch nicht genau beschrieben werden kann, notwendig (Tab. 106).

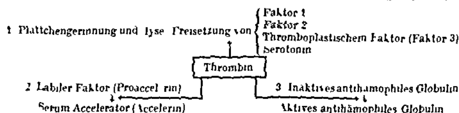
Blutgerinnung als autokatalytischer Vorgang

Die Bildung eines festen Fibrinpfropfens an der Stelle einer Gefäßverletzung hängt *im wesentlichen davon ab, ob eine hohe örtliche Thrombinkonzentration aufrecht* erhalten wird. Die auswaschende Wirkung des aus der Wunde strömenden Blutes, die

wenn *der Ablauf der Blutgerinnung nicht autokatalytisch erfolgen würde.*

Thrombin ist die Schlüsselsubstanz der autokatalytischen Phase der Blutgerinnung. Diese Phase macht zunächst eine „Anlaufperiode“ durch, während der Reaktionen ablaufen, die zur Bildung subkritischer Thrombinmengen führen. Auf die Bildung dieser geringen Thrombinmengen folgen einige weitere Reaktionen, welche die Grundlage des autokatalytischen Vorganges darstellen (Tab. 108). Die Bildung von Thromboplastin wird stark beschleunigt, da Thrombin massive örtliche Plättchenzerstörungen bewirkt; vermutlich wird auch das antihämophile Globulin aus einer inaktiven Vorstufe aktiviert. Weiterhin wandelt das Thrombin den labilen Faktor in

Tabelle 108. *Mechanismus der Autokatalyse der Blutgerinnung nach Bildung von Thrombin**
(modifiziert nach STEFANINI (31))



stufe

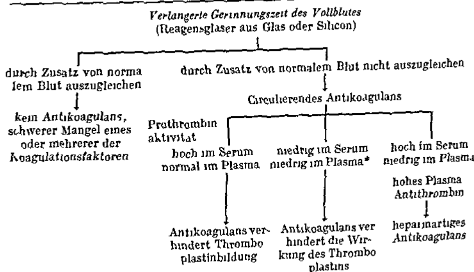
Ersatzes durch Blutkonserven, die arm an labilem Faktor sind), und nach Bestra lungen oder Therapie mit radioaktiven Substanzen beobachtet wird

Die *Fibrinogenmangelkrankheiten* schließen die Afibrinogenämie, die nahezu imm congenital auftritt, und die Fibrinogenopenie ein Die Fibrinogenopenie kann chr nisch verlaufen wie bei schweren Leberkrankheiten oder Mangelernährung oder ak wie *bei den Fibrinogenopenien der Geburtshilfe* Die chronische Fibrinogenopenie i gewohnlich die Folge mangelhafter Eiweißsynthese, wahrend die akute Fibrinogen penie eine kompliziertere Pathogenese besitzt Uterusgewebe, Placenta und Fruch wasser enthalten gleichzeitig Stoffe mit thromboplastischen Eigenschaften und solcl mit „kinatischer Aktivität" (d h der Fahigkeit, Profibrinolysin in Fibrinolysin z verwandeln) Wenn diese Stoffe in den Kreislauf gelangen, kommt es entweder z intravasculärer Gerinnung (und damit Fibrinogenverbrauch) oder zu Aktivierung de Fibrinolyse, *wodurch nicht nur Fibrin, sondern in geringerem Maße auch Fibrinoge* abgebaut wird *Intravasculäre* Gerinnung ist vermutlich häufiger die Ursache de Fibrinogenopenie als die Fibrinolyse, obwohl die beiden Mechanismen *bei den meiste* Patientinnen mit Fibrinogenopenie gemeinsam vorkommen

Gerinnungshemmende Substanzen sind in seltenen Fallen die Ursache eines Versagen der Blutgerinnung, fuhren dann jedoch zu schweren Ausfallserscheinungen Anti coagulantien hemmen verschiedene Phasen und Mechanismen des Gerinnungsvor ganges (Tab 111) *Die dadurch hervorgerufene Verlangerung der Gerinnungszeit vo* Vollblut wird durch Zusatz normalen Blutes kaum beeinflußt In der Mehrzahl de Fälle verhindern die gerinnungshemmenden Substanzen die *Bildung von Thrombo plastin* Diese Art der Schädigung wird bei Patienten mit schwerer Hamophilie di

Tabelle 111 *Nachweis circulierender Antikoagulantien*

Eine Verlangerung der Gerinnungszeit vor Volumens von normalem *Vollblut nicht* a circulierenden Antikoagulans an Bestimmu Serum ermoglicht die Differenzierung der

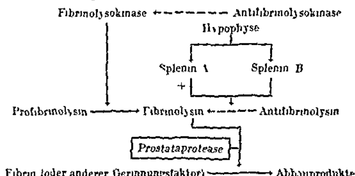


* Durch Zusatz eines Überschusses Thromboplastin teilweise aufzuheben

Aktivierung aus inaktiven Vorstufen (Tab 109) durch Aktivatoren (Kinasen), die in vielen Geweben (sowie Bacterien) vorliegen statt (14) Durch Stoffe, die sowohl der Aktivierung von Fibrinolysin (Antikinase) als auch der Fibrinolyse selbst (Antifibrinolyse) entgegenwirken ist wiederum ein stabiles Gleichgewicht zwischen den Kräften gewährleistet die den Fibrinpfropf aufzulösen versuchen und denen die dem

Tabelle 109 *Das fibrinolytische System*

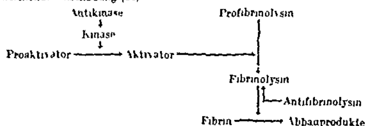
a) Die klassische Anschauung



Profibrinolysin (Proenzym Plasminogen Tryptogen Prolysin lytischer Faktor) im Plasma und im Serum vorkommend wird durch eine Fibrinolysokinase (Aktivator Fibrinokinase) die im Gewebe hauptsächlich in Lunge Uterus und Pancreas vorkommt zu Fibrinolysin aktiviert (aktives Enzym Plasmin Tryptase Gewebslysin) Die Aktivität der Kinase wird wahrscheinlich durch eine Zahl von Faktoren die im Plasma und im Serum vorkommen und zusammenfassend als Antifibrinolysokinase bezeichnet werden gehemmt Das aktive Fibrinolysin wird durch Antifibrinolysin (Antiplasmin) gehemmt das ebenfalls im Plasma und Serum vorkommt Gelegentlich kommt ein proteolytisches Enzym (dem Fibrinolysin ähnlich doch wahrscheinlich verschieden von ihm) das durch Prostatagewebe gebildet werden kann im circulierenden Blut (bei metastasierendem Prostata Carcinom) vor und verursacht ein schweres hämorrhagisches Syndrom Das Gleichgewicht zwischen Fibrinolysin und Antifibrinolysin soll durch die Wirksamkeit der Hypophyse via Milz

keit besitzt

b) Eine abweichende Anschauung (14)



Die Kinase wandelt einen Proaktivator zu einem Aktivator um der nun seinerseits die Umwandlung von *Profibrinolysin zu Fibrinolysin* bewirkt *Der Proaktivator soll normalerweise* im Plasma und im Serum gefunden werden

werden die schwersten fibrinolytischen Blutungen in der Chirurgie des Thorax oder des Uterus außerdem in der Geburtshilfe beobachtet Das Prostatacarcinom mit Metastasen wird als die typische Krankheit bei der chronische Fibrinolyse vorkommt angesehen das Gewebe der reichlichen Metastasierung sorgt fur einen fortwährenden Einstrom von Kinasen in den Kreislauf welche die Fibrinolyse aktivieren vielleicht geben sie aber auch bereits fertige fibrinolytische Enzyme ab Die fibrinolytische Aktivität manifestiert sich durch Fibrinogenopenie und in schweren Fallen durch Mangel an Prothrombin stabilem und labilem Faktor Nach Blutentnahme kommt es nicht zur Gerinnung oder falls diese doch eintritt setzt umgehend auch eine vollständige Auflosung des Gerinnsels ein Die mit diesen Formen hämorrhagischer Diathesen verbundenen Blutungen sind in der Regel schwer Durch Zufuhr von ACTH oder Cortison konnen die fibrinolytischen Vorgange aber gunstig beeinflußt werden weil dadurch der Antifibrinolysinspiegel steigt (17) Auch durch die Zufuhr von Fibrinogen kann die Blutung beherrscht werden weil dadurch wenn auch nur fur kurze Zeit die Fibrinogenopenie beseitigt wird

Nachdem die verschiedenen grundlegenden Storungen des Gerinnungsvorganges in ihren Einzelheiten beschrieben sind muß jetzt darauf hingewiesen werden daß in der Praxis *Blutungsubel haufiger im Zusammenhang mit anderen Krankheiten* gefunden werden und seltener als congenitale oder idiopathische Formen Auch Kombinationen von Storungen der Blutgerinnung mit Schadigungen von anderen Phasen der Hämostase sind in der klinischen Praxis haufig Die komplexe Natur der Dysfunktion der Hamostase bei den thrombopenischen und thrombasthenischen Zuständen wurde bereits erwahnt Auch bei den parenchymatosen Krankheiten der Leber ist die Storung der Hämostase komplex und besteht aus Mangelzuständen die Prothrombin stabilen und labilen Faktor und Fibrinogen betreffen konnen sowie aus Schädigungen der Thrombocyten und vermehrter fibrinolytischer Tatigkeit (auf Grund verminderter Bildung von Antifibrinolysin durch das erkrankte Organ) Bei Verschlußikterus beruht die Storung der Hamostase auf einem Gefaßschaden einer verringerten Vitamin K Resorption (wodurch ein Mangel an Prothrombin und stabilem Faktor entsteht) und auf vermehrter Antithrombinaktivität im Plasma Bei akuten Leukamien ist die Blutungsneigung hauptsächlich die Folge der Thrombopenien doch kann das Eindringen bacterieller Polysaccharide mit gerinnungshemmender Aktivitat in den Kreislauf eine Blutung verstärken Bei Polycythaemia vera und bei dem seltenen Syndrom der Thrombocythamie wird oft die paradoxe Kombination gleichzeitiger Blutungs und Thromboseneigung gefunden Die Pathogenese dieser Thromboseneigung ist nach wie vor unerklart Die Ursache der Blutung scheint in einer Fibrinogenopenie zu bestehen außerdem darin daß die Plättchen obwohl vermehrt funktionell verändert sind und wenig Serotonin abgeben (18) wodurch es zu einer zu mangelhaften Gefaßkontraktion kommt Beim multiplen Myelom fortgeschrittener Amyloidose und anderen Dysproteinämien kommt es gelegentlich zu schweren Blutungen Thrombocytopenie kommt vor doch sind die hamorrhagischen Symptome wahrscheinlicher die Folge einer Storung der Gerinnung oder des vascularen Mechanismus der Hamostase Es wird angenommen daß die pathologischen Eiweiße im Plasma der Patienten Calcium binden konnen oder die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen storen (19) In den Gefaßen dieser Patienten sind Infiltrationen aus amyloidartiger Substanz beobachtet worden Ähnliche Mechanismen sind wahrscheinlich auch an der hamorrhagischen Diathese der verschiedenen Dysproteinamien (benigne Hyperglobulinämie Kryoglobulinämie Macroglobulinämie usw) beteiligt

zusammengefaßt Dabei werden Blutungen hauptsächlich nach Unfällen oder chirurgischen Eingriffen beobachtet Morphologisch besteht eine allen Thrombasthenieformen gemeinsame charakteristische Veränderung der Thrombocyten Nach Fixierung und Färbung weisen sie große und bizarre Formen auf außerdem ist ihr Chromatin nicht in deutlich gezeichneten Chromomeren zusammengelagert Laboratoriumsproben (Tab 110) zeigen einen Mangel an einem oder mehreren der Plättchenfaktoren

Tabelle 110 *Thrombasthenien hämorrhagische Syndrome durch qualitative Plättchenschäden*

Die verschiedenen Syndrome entstehen durch spezifischen Mangel der Plättchenbestandteile die einzeln oder zu mehreren fehlen können In allen Fällen besteht als gemeinsames Kennzeichen die morphologische Abartigkeit der Plättchen die in fixierten und gefärbten Präparaten größer als normal erscheinen bizarre Gestalt haben und Hyalomere und Chromomere nur undeutlich erkennen lassen

Mangel an	verursacht Störungen der Hämostase charakterisiert durch
Serotonin	verlängerte Blutungszeit
Retraktoenzym?	gestörte Retraktion des Gerinnsels
Thromboplastischem Faktor	gestörte Ausnutzung des Prothrombins während der Gerinnung (geringer Prothrombinverbrauch)
Faktor 1	gering verlängerte Prothrombinzeit des Plasmas
Faktor 2	verzögerte Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin

Die Verringerung von Blutgerinnungsfaktoren führt zu einer Vielzahl hämorrhagischer Krankheiten Sie werden gewöhnlich in drei Hauptgruppen eingeteilt in mancher Beziehung ist diese Einteilung theoretisch und etwas gezwungen *Thromboplastinmangelkrankheiten* schließen die Hämophilie (AHG Mangel) und verwandte Syndrome (PTC Mangel PTA Mangel usw) ein Diese Gruppe ist an einer groben Störung des Prothrombinverbrauches während der Gerinnung kenntlich deren Ursache eine mangelhafte Thromboplastinbildung darstellt Wie bereits erwähnt ist die Prothrombinaktivität im Plasma normal da in dem Gerinnungssystem in dem sie untersucht wird Thromboplastin als Reagens zugesetzt wird Auch im Serum ist die Prothrombinaktivität hoch Die Thromboplastinmangelkrankheiten sind nahezu immer congenital und erblich

Die *Prothrombinmangelkrankheiten* sind durch verringerte Aktivität im Plasma gekennzeichnet (verlängerte Plasma Prothrombin Zeit bei Ein Stufen Bestimmung) Ihre Ursache ist eine Verringerung von Prothrombin stabilem oder labilem Faktor die einzeln oder kombiniert vorkommen kann Deshalb erfordert eine Verlängerung der Plasma Prothrombin Zeit in der Ein Stufen Bestimmung nach QUICK weitere Untersuchungen um festzustellen welcher der drei Stoffe in seiner Konzentration oder Aktivität verringert ist Dies kann durch Zwei Stufen oder modifizierte Ein Stufen Methoden geschehen (Tab 107b) Die isolierte Verringerung irgendeines dieser Stoffe ist gewöhnlich congenital während kombinierte Mangelzustände in der Regel erworben sind So wird bei Therapie mit Anticoagulantien der Dicumarol Gruppe und bei der Hypoprothrombinämie der Neugeborenen ein gleichzeitiger Mangel an Prothrombin und stabilem Faktor beobachtet Ein gemeinsamer Mangel an Prothrombin und labilem Faktor kommt bei Leberkrankheiten vor Eine Ausnahme ist die erworbene isolierte Verringerung des labilen Faktors wie sie in der großen Chirurgie direkt im Anschluß an den Blutverlust (auf Grund des Blutverlustes und seines

Solange die physiologischen Funktionen der verschiedenen Gerinnungsfaktoren sowie ihre Synthese und ihr Stoffwechsel noch nicht eingehender erforscht sind ist die Therapie der Mangelzustände im wesentlichen auf Substitution der fehlenden Faktoren beschränkt

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

Schmid J Die Blutgerinnung Wien 1951 — Juergens R Pathologie der Blutgerinnung Arch exper Path Pharmak 222 (1954) 107 — Marbet R Strässle R und Winterstein A Einführung in die Blutgerinnungslehre Medizinische (1955) 21 — Deutsch E Blutgerinnungsfaktoren Wien 1955 — Thrombose und Embolie I Internationale Tagung Basel 1954

Einzeldarstellungen

1 Quick A J The physiology and pathology of hemostasis Philadelphia 1951 — 2 Biggs R G und MacFarlane R G Human blood coagulation and its disorders Oxford 1953 — 3 Stefanini M und Dameshek W Hemorrhagic disorders New York 1955 — 4 Creveld S van und Paulssen M M P Isolation and properties of third clotting factor in blood platelets Lancet 1 (1952) 23 — 5 Stefanini M Basic mechanisms of hemostasis Bull N Y Acad Med 30 (1954) 239 — 6 Quick A J und Hussey C V Initiation of the clotting of blood Proc Soc Exper Biol Med 80 (1952) 40 — 7 Owren P A Rapaport S I Hjort R und Aas K The biochemistry of thromboplastin its formation and action Sang 25 (1954) 752 — 8 Biggs R G und Douglas A S The thromboplastin generation test J Clin Path 6 (1953) 23 — 9 Cummine H und Lyons R N A study in intravascular thrombosis with some new conceptions of mechanism of coagulation Brit J Surg 35 (1948) 337 — 10 Stefanini M Autocatalytic formation of thrombin in blood coagulation Acta med Scand 140 (1951) 290 — 11 Foà C Sulle leggi d azione della trombina Arch fisiol 10 (1910) 479 — 12 Tocantins L M Hemophilic syndromes and hemophilia Blood 9 (1954) 281 — 13 Seegers W H A new plasma antithrombin reaction Arch Biochem 36 (1952) 484 — 14 Mullertz S und Lassen M An activator system in blood indispensable for the formation of plasmin by streptokinase Proc Soc Exper Biol Med 82 (1953) 264 — 15 Greene R W The effect of platelets and thrombin concentration on fibrin strands width J Clin Invest 32 (1953) 571 — 16 Conley C L und Hartmann R C A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus J Clin Invest 31 (1952) 621 — 17 Stefanini M und Gendel B R Influence of fibrinolysin on survival in vivo of various coagulation factors and favorable effect of Cortisone in fibrinolytic purpura Proc Amer Fed Clin Res 1 (1953) 5 — 18 Bigelow F S Serotonin activity in blood J Laborat Clin Med 43 (1954) 759 — 19 Craddock C G Adams W S und Figueroa W G Interference with fibrin formation in multiple myeloma by an unusual protein found in blood and urine J Laborat Clin Med 42 (1953) 847 — 20 Stefanini M Mechanism of blood coagulation in normal and pathologic conditions Amer J Med 14 (1953) 64

zusammengefaßt Dabei werden Blutungen hauptsächlich nach Unfällen oder chirurgischen Eingriffen beobachtet Morphologisch besteht eine allen Thrombasthenieformen gemeinsame charakteristische Veränderung der Thrombocyten Nach Fixierung und Färbung weisen sie große und bizarre Formen auf außerdem ist ihr Chromatin nicht in deutlich gezeichneten Chromomeren zusammengelagert Laboratoriumsproben (Tab 110) zeigen einen Mangel an einem oder mehreren der Plättchenfaktoren

Tabelle 110 *Thrombasthenien hämorrhagische Syndrome durch qualitative Plättchenschäden*

Die verschiedenen Syndrome entstehen durch spezifischen Mangel der Plättchenbestandteile die einzeln oder zu mehreren fehlen können In allen Fällen besteht als gemeinsames Kennzeichen die morphologische Abartigkeit der Plättchen die in fixierten und gefärbten Präparaten größer als normal erscheinen bizarre Gestalt haben und Hyalomere und Chromomere nur undeutlich erkennen lassen

Mangel an	verursacht Störungen der Hämostase charakterisiert durch
Serotonin	verlängerte Blutungszeit
Retraktoenzym?	gestörte Retraktion des Gerinnsels
Thromboplastisch m Faktor	gestörte Ausnutzung des Prothrombins während der Gerinnung (geringer Prothrombinverbrauch)
Faktor 1	gering verlängerte Prothrombinzeit des Plasmas
Faktor 2	verzögerte Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin

Die Verringerung von Blutgerinnungsfaktoren führt zu einer Vielzahl hämorrhagischer Krankheiten Sie werden gewöhnlich in drei Hauptgruppen eingeteilt in mancher Beziehung ist diese Einteilung theoretisch und etwas gezwungen *Thromboplastinmangelkrankheiten* schließen die Hämophilie (AHG Mangel) und verwandte Syndrome (PTC Mangel PTA Mangel usw) ein Diese Gruppe ist an einer groben Störung des Prothrombinverbrauches während der Gerinnung kenntlich deren Ursache eine mangelhafte Thromboplastinbildung darstellt Wie bereits erwähnt ist die Prothrombinaktivität im Plasma normal da in dem Gerinnungssystem in dem sie untersucht wird Thromboplastin als Reagens zugesetzt wird Auch im Serum ist die Prothrombinaktivität hoch Die Thromboplastinmangelkrankheiten sind nahezu immer *congenital und erblich*

Die *Prothrombinmangelkrankheiten* sind durch verringerte Aktivität im Plasma gekennzeichnet (verlängerte Plasma Prothrombin Zeit bei Ein Stufen Bestimmung) Ihre Ursache ist eine Verringerung von Prothrombin stabilem oder labilem Faktor die einzeln oder kombiniert vorkommen kann Deshalb erfordert eine Verlängerung der Plasma Prothrombin Zeit in der Ein Stufen Bestimmung nach QUICK weitere Untersuchungen um festzustellen welcher der drei Stoffe in seiner Konzentration oder Aktivität verringert ist Dies kann durch Zwei Stufen oder modifizierte Ein Stufen Methoden geschehen (Tab 107b) Die isolierte Verringerung irgendeines dieser Stoffe ist gewöhnlich congenital während kombinierte Mangelzustände in der Regel erworben sind So wird bei Therapie mit Anticoagulantien der Dicumarol Gruppe und bei der Hypoprothrombinämie der Neugeborenen ein gleichzeitiger Mangel an Prothrombin und stabilem Faktor beobachtet Ein gemeinsamer Mangel an Prothrombin und labilem Faktor kommt bei Leberkrankheiten vor Eine Ausnahme ist die erworbene isolierte Verringerung des labilen Faktors, wie sie in der großen Chirurgie direkt im Anschluß an den Blutverlust (auf Grund des Blutverlustes und seines

Eisenverbindungen des Körpers

Hämverbindungen

Das *Hämoglobin* ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 68000. Es ist aus vier Molekülen Häm und einem Molekül Globin zusammengesetzt (S. 741). Das Eisen in Ferroform (zweiwertig) ist koordinativ an die vier Stickstoffatome des Porphyrins gebunden und an einen Stickstoff des Globins; die verbleibende Valenz bindet Sauerstoff reversibel. 1 g Hämoglobin enthält 3,4 mg Eisen.

Myoglobin, ein kleineres Eiweiß mit einem Molekulargewicht von annähernd 17000, besteht aus einem Molekül Häm, das an ein Eiweißmolekül gebunden ist. Es bindet Sauerstoff ebenfalls reversibel und stellt bei maximaler oder vorübergehender Muskeltätigkeit eine labile Sauerstoffreserve für die Muskelzellen dar.

Die intracellularen *Hämenzyme* enthalten nur wenige Zehntelprozent des Gesamteisens, sind aber für das Leben der Zellen unentbehrlich. Die Cytochrome b, c und a transportieren in der Atmungskette Elektronen von den Substraten der dehydrierenden Systeme zur Cytochromoxydase (Cytochrom a_3) (S. 98). Die Cytochromoxydase besorgt am Ende der Atmungskette die Oxydation des Wasserstoffes zu Wasser. Die Peroxydase katalysiert die Oxydation einer Reihe von Substraten durch Wasserstoffsuperoxyd. Die Katalase spaltet Wasserstoffsuperoxyd zu Wasser und Sauerstoff und spielt dadurch vielleicht eine besondere physiologische Rolle.

Jede Hämverbindung hat eine eindeutige spezifische Funktion, für die sie am zweckmäßigsten eingerichtet ist. Alle Funktionen der Hämverbindungen können auch durch das Hämmolekül ausgeübt werden, aber mit einem viel niedrigeren Wirkungsgrad. Erst die Bindung an ein bestimmtes Eiweiß verstärkt und differenziert die verschiedenen Hämfunktionen.

Eisenverbindungen ohne Häm

Ferritin, eine Substanz, deren Kristalle 17—23% Eisen enthalten, besteht aus Apoferritin, einem Eiweiß vom Molekulargewicht 460000, an welches Ferrihydroxydmicellen gebunden sind. Normalerweise wird ungefähr ein Drittel des gesamten Ferritins in der Leber gefunden, ein Drittel ist im Knochenmark enthalten, und der Rest verteilt sich auf die Milz und andere Organe (16). Ferritin ist farblos und so fein im Gewebe verteilt, daß es mikroskopisch nicht mehr sichtbar ist, auch nicht nach Eisenfärbung. Es ist das wichtigste Eisenspeichereiweiß des Körpers; darüber hinaus nimmt es an der Regulierung der Eisenbewegung teil (15). Wird den Zellen der Darmschleimhaut, der Nierentubuli oder der Placentarzotten genügend Eisen angeboten, so kann an diesen Stellen neugebildetes oder vermehrtes Ferritin nachgewiesen werden (13, 18, 37). Weiterhin scheint Ferritin die vasoconstrictorische Wirkung des Epinephrins zu hemmen. Möglicherweise ist es auch am irreversiblen Schock, der Hypotonie und der Antidiurese beteiligt (29).

Hämosiderin enthält normalerweise nur einen kleinen Prozentsatz des gesamten Depoteisens. Es ist eine braune Substanz, die so grob verteilt ist, daß sie mikroskopisch sichtbar ist; sie gibt Eisenfärbungen. Kommt in einem Gewebe Hämosiderin vor, so enthält es Ferritin in hoher Konzentration. Wahrscheinlich wird Hämosiderin dann gebildet, wenn die Geschwindigkeit der Eisenablagerung die der Apoferritinbildung übertrifft. Hämosiderineisen kann für die Hämoglobinsynthese verwertet werden, wird aber vermutlich langsamer als das Ferritineisen mobilisiert.

Transferrin (Siderophilin) ist ein Plasmaeiweiß (in Cohn-Fraktion IV 7) mit der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit eines β_1-Globulins. Seine Transport

wiederholt Plasma und Bluttransfusionen erhalten haben beobachtet außerdem bei Periarteritis nodosa Pemphigus Lupus erythematodes und Arzneimittelschäden Gelegentlich kommt sie auch im Verlaufe einer normalen Schwangerschaft oder bei Schwangerschaft mit Rh Unverträglichkeit zwischen Mutter und Foetus vor Die Prothrombinaktivität des Plasmas ist normal (die Gründe dafür sind oben bereits ausgeführt — *Überschuß von Thromboplastin bei der Durchführung des Testes*) die des Serums ist abnorm hoch Die Schädigung kann durch Zufuhr von normalem Blut und Plasma nicht ausgeglichen werden Ganz selten (so bei Lupus erythematodes (16)) verhindert das Anticoagulans die *Bildung von Prothrombinase* dadurch, daß es die Wirkung des Gewebsthromboplastins und des aktivierten Plasmathromboplastins hemmt Dadurch ist die Prothrombinzeit im Plasma der Patienten verlängert, die Aktivität von Gewebsthromboplastin wird durch Inkubation mit Patientenplasma oder Serum gehemmt Gerinnungshemmende Substanzen deren Aktivität sich vorwiegend durch eine *Antithrombinwirkung* ausdrückt werden nach Strahlenschäden durch längere Röntgentherapie oder Atomzerfall gelegentlich aber auch ohne erkennbare Ursache gefunden

Die *Aktivierung von Fibrinolysin* kommt bei verschiedenen Krankheiten vor (Tab 112) In den meisten Fällen wird sie dadurch hervorgerufen daß Kinasen aus den Geweben welche imstande sind Profibrinolysin zu Fibrinolysin zu aktivieren in den Kreislauf gelangen Besonders reich an Kinasen sind Prostata Uterus und die Organe der Brusthöhle außerdem Fruchtwasser Meconium und Placenta Deshalb

Tabelle 112 *Bedingungen die zur Bildung von Fibrinolysin führen**

a) Akute Fibrinolyse
1 Schwere und ausgedehnte Traumen
2 Hämorrhagischer Schock
3 Verbrennungen (die ein Drittel der Körperoberfläche ausmachen)
4 Reaktionen auf Transfusionen (entweder hämolytischer Art oder durch Plasmabestandteile verursacht)
5 Geburtshilfliche Traumen (vorzeitige Placentarlösung Fehlgeburten Fruchtwasserembolie usw)**
6 Große chirurgische Eingriffe die Uterus Lunge oder Pancreas betreffen

b) Chronische Fibrinolyse
1 Akute Leukämie
2 Parenchymatöse Leberkrankheiten
3 Metastasierendes Prostatacarcinom*** Blasen und Magencarcinom

* Eine geringe Aktivierung des Fibrinolysins die noch nicht zur Auslösung einer Blutungsneigung führt kann auch nach der Verabreichung von Adrenalin oder nach langdauernder Anstrengung oder Stress gefunden werden Freiwerden von Adrenalin ist die wahrscheinliche Ursache für die geringe Aktivierung des Fibrinolysins die nach Narkose oder auch schon bei Vorbereitung auf die Narkose gefunden wird

** Die Aktivierung von Fibrinolysin in diesen Fällen entsteht wahrscheinlich sekundär durch intravasale Gerinnung verursacht durch das Einströmen von Placentar Uterus oder Amniongewebe mit thromboplastischen Eigenschaften in den Blutkreislauf der Patientin Gelegentlich jedoch ist Fibrinolyse der einzige nachweisbare Blutungsmechanismus bei diesen Patientinnen

*** Einige Forscher glauben daß die bei metastasierendem Prostatacarcinom bestehende Fibrinolyse *in erster Linie durch die Abgabe eines proteolytischen Enzyms prostatischen Ursprungs* in die Blutbahn verursacht wird

Eisenresorption

Die Eisenausscheidung ist eine konstante Größe, unabhängig davon, ob Eisenmangel oder Überschuß besteht. Damit wird der Gesamteisengehalt des Körpers normalerweise durch die Geschwindigkeit der Eisenresorption im Darm bestimmt. Die bei normalen erwachsenen Männern durchgeführten Bilanzuntersuchungen zeigen, daß der tägliche Eisenbedarf (annähernd 1,2 mg pro Tag) dann gedeckt wird, wenn die Nahrung 10—15 mg Eisen enthält (24). Die aus diesen Zahlen errechnete Eisenresorption beläuft sich auf etwa 10% des Nahrungseisens. Unter den in Abbildung 197 aufgeführten Bedingungen kann die Eisenresorption bis zu 60% erhöht sein. Ebenso erhöht sich die Resorption bei Erniedrigung des Plasma- oder Körpereisens, so z. B. in der Kindheit während des Wachstums, in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, im Anschluß an akuten Blutverlust und bei Eisenmangelanämie, außerdem bei Erniedrigung der Bluthämoglobinkonzentration ohne gleichzeitige Verminderung des Körper- oder Plasmaeisens (perniziöse Anämie, aplastische Anämie und hämolytische Anämie). Vermehrte Eisenresorption wird auch bei Patienten mit Polycythämie und endogener Hämochromatose beobachtet, bei welchen weder eine wesentliche Verminderung der Hämoglobinkonzentration im Blut noch eine eindeutige Verminderung des Depoteisens besteht. Ob die Eisenresorption während einer Infektion erhöht oder vermindert ist, ist nicht geklärt (24). Diese Beobachtungen über die Eisenresorption lassen noch keine Schlüsse über die Mechanismen ihrer Regulation zu.

Eisen wird in Ferroform vom Darm resorbiert, liegt aber in der Nahrung als Ferrihydroxyd oder als fest gebundenes Ferrichelat vor. Zur Umwandlung in Ferriionen und locker gebundene Ferrichelate ist ein pH $< 4,0$ erforderlich. Die Reduktion zu Ferroionen erfolgt durch andere Nahrungsbestandteile wie Ascorbinsäure, Sulfhydrylverbindungen (Cystein und Glutathion) und Reduktone. Nahrungsphosphate verschlechtern die Eisenresorption durch Bildung nahezu undissoziierter Ferriphosphatkomplexe wesentlich. Nahrungsmittel, die wenig freies Phosphat und viel Eisen enthalten, wie Leber und Rindfleisch, sind ausgezeichnete Eisenquellen. Nahrungsmittel mit hohem Phosphatgehalt, wie Eier, Milch und Käse, sind trotz ihres hohen Eisengehaltes schlechte Eisenquellen (4, 30). Die im Magen gebildeten Ferroionen gelangen in das Duodenum. Dort ist der wichtigste Ort der Resorption, da die zunehmende Alkalinität des Dünndarmes und die Zeit die Autoxydation der Ferroionen zu nicht resorbierbaren Ferriionen begünstigen (Abb. 196). Bereits im proximalen Jejunum wird nur noch wenig Eisen resorbiert.

Der Resorptionsvorgang durch die Schleimhaut des Duodenums und Jejunums ist durch Versuche an Meerschweinchen geklärt worden. Die Schleimhautzellen des Zwölffingerdarmes resorbieren Eisen in Ferroform, das diese Zellen in wenigen Stunden zur Produktion von Apoferritin anregt (12). An dieses Apoferritin kann im weiteren Eisen unter Bildung von Ferritin gebunden werden. Beim Menschen verhindert die Aufnahme einer genügend großen Dosis Eisen die Resorption des folgenden Nahrungseisens für die Dauer von 12 bis 24 Stunden (36). Die Zeit, während der die Resorption des folgenden Nahrungseisens blockiert ist, entspricht der vom Auftreten bis zum Verschwinden des Ferritins in der Schleimhaut des Zwölffingerdarmes des Meerschweinchens. Man hat auf Grund dieser Beobachtungen geschlossen, daß Eisen, das in Ferroform in die Zelle aufgenommen wird, nur teilweise direkt ins Plasma übertritt, während der Rest zu Ferrihydroxyd oxydiert wird und sich mit Apoferritin unter Bildung von Ferritin vereint. Das Eisen des Ferritins bleibt mit dem Ferroeisen der Zelle im Gleichgewicht, so daß mit zunehmender Ferritinbildung auch der Ferro

wiederholt Plasma- und Bluttransfusionen erhalten haben, beobachtet, außerdem bei Periarteriitis nodosa, Pemphigus, Lupus erythematodes und Arzneimittelschäden. Gelegentlich kommt sie auch im Verlaufe einer normalen Schwangerschaft oder bei Schwangerschaft mit Rh-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Foetus vor. Die Prothrombinaktivität des Plasmas ist normal (die Gründe dafür sind oben bereits ausgeführt — *Überschuß von Thromboplastin bei der Durchführung des Testes*), die des Serums ist abnorm hoch. Die Schädigung kann durch Zufuhr von normalem Blut und Plasma nicht ausgeglichen werden. Ganz selten (so bei Lupus erythematodes (16)) verhindert das Anticoagulans die *Bildung von Prothrombinase* dadurch, daß es die Wirkung des Gewebsthromboplastins und des aktivierten Plasmathromboplastins hemmt. Dadurch ist die Prothrombinzeit im Plasma der Patienten verlängert, die Aktivität von Gewebsthromboplastin wird durch Inkubation mit Patientenplasma oder Serum gehemmt. Gerinnungshemmende Substanzen, deren Aktivität sich vorwiegend durch eine *Antithrombinwirkung* ausdrückt, werden nach Strahlenschäden durch längere Röntgentherapie oder Atomzerfall, gelegentlich aber auch ohne erkennbare Ursache gefunden.

Die *Aktivierung von Fibrinolysin* kommt bei verschiedenen Krankheiten vor (Tab. 112). In den meisten Fällen wird sie dadurch hervorgerufen, daß Kinasen aus den Geweben, welche imstande sind, Profibrinolysin zu Fibrinolysin zu aktivieren, in den Kreislauf gelangen. Besonders reich an Kinasen sind Prostata, Uterus und die Organe der Brusthöhle, außerdem Fruchtwasser, Meconium und Placenta. Deshalb

Tabelle 112. *Bedingungen, die zur Bildung von Fibrinolysin führen**

a) Akute Fibrinolyse
1. Schwere und ausgedehnte Traumen
2. Hämorrhagischer Schock
3. Verbrennungen (die ein Drittel der Körperoberfläche ausmachen)
4. Reaktionen auf Transfusionen (entweder hämolytischer Art oder durch Plasmabestandteile verursacht)
5. Geburtshilfliche Traumen (vorzeitige Placentarlösung, Fehlgeburten, Fruchtwasserembolie usw.)**
6. Große chirurgische Eingriffe, die Uterus, Lunge oder Pancreas betreffen

b) Chronische Fibrinolyse
1. Akute Leukämie
2. Parenchymatöse Leberkrankheiten
3. Metastasierendes Prostatacarcinom***, Blasen- und Magencarcinom

* Eine geringe Aktivierung des Fibrinolysins, die noch nicht zur Auslösung einer Blutungsneigung führt, kann auch nach der Verabreichung von Adrenalin oder nach langdauernder Anstrengung oder „Stress" gefunden werden. Freiwerden von Adrenalin ist die wahrscheinliche Ursache für die geringe Aktivierung des Fibrinolysins, die nach Narkose oder auch schon bei Vorbereitung auf die Narkose gefunden wird.

** Die Aktivierung von Fibrinolysin in diesen Fällen entsteht wahrscheinlich sekundär durch intravasale Gerinnung, verursacht durch das Einströmen von Placentar-, Uterus- oder Amniongewebe mit thromboplastischen Eigenschaften in den Blutkreislauf der Patientin. Gelegentlich jedoch ist Fibrinolyse der einzige nachweisbare Blutungsmechanismus bei diesen Patientinnen.

*** Einige Forscher glauben, daß die bei metastasierendem Prostatacarcinom bestehende Fibrinolyse in erster Linie *durch die Abgabe eines proteolytischen Enzyms prostatischen Ursprungs* in die Blutbahn verursacht wird.

Vermehrte Eisenresorption findet bei Anämie statt auch wenn das Korper und Plasmaeisen nicht erniedrigt sind (7) Da die Darmschleimhaut einen sehr aktiven aeroben Stoffwechsel besitzt laßt sich vermuten daß eine Verminderung der Sauerstoffversorgung bedingt durch einen niedrigen Bluthamoglobingehalt zu einer großeren Reduktionsneigung in den Zellen fuhrt Das wurde die Reduktion des Ferrieisens im Ferritin zu Ferroeisen und seinen Übertritt in das Blut erleichtern Schlechte Sauerstoffversorgung kann in gleicher Weise die Abgabe von Ferroeisen an das Plasma aus anderen Geweben die Ferritin speichern erleichtern Diese Theorie der Regulierung der Resorption erklart aber nicht wie die Resorptionserhohung bei Krankheiten mit normaler Sauerstoffversorgung der Darmschleimhaut zustande kommt Obwohl also die Sauerstoffversorgung und die Bildung von Ferritin in der Schleimhaut wichtige Faktoren fur die Eisenresorption sind genugen sie nicht die Regulierung der Eisenresorption hinreichend zu erklaren

Regulierung des Plasmaeisens

Der Plasmaeisenspiegel wird durch ein dynamisches Gleichgewicht bestimmt in welchem folgende Faktoren eine Rolle spielen die Freisetzung von Eisen durch den Erythrocytenabbau die Aufnahme von Eisen durch das Knochenmark fur die Bildung von Hämoglobin in Erythroblasten und Reticulocyten die Eisenabgabe der Darmschleimhaut die Eisenbewegung zwischen labilen Eisenspeichern (Knochenmark) und dem Gewebsspeichereisen sowie die Bildungs und Abbaugeschwindigkeit des β_1 Globulins Transferrin (Abb 196) Die Bilanz dieser Vorgange fuhrt beim Mann zu einem normalen mittleren Eisenspiegel von ungefahr 120 (70—170) γ% Bei Frauen liegt er ungefahr 10 γ% niedriger Die zusätzliche (latente) Eisenbindungsfähigkeit beträgt 230 γ% (2 3 26 34) Das Plasmaeisen unterliegt tageszeitlichen Schwankungen (17) Der Abendspiegel ist bei Tagesarbeiten ungefähr 25 γ% niedriger als der Morgenspiegel bei Nachtarbeit kehrt sich der Rhythmus um

Unter folgenden Bedingungen ist das Plasmaeisen erniedrigt Bei niedrigem Speichereisen (Eisenmangelanämie) bei starker Zunahme der Erythropoese (akute Blutung perniziose Anämie wahrend der Behandlung) unter Bedingungen vermehrten Eisenbedarfes (zweite Halfte der Schwangerschaft Zeiten schnellen Wachstums) und bei abnorm schneller Eisenentfernung aus dem Blut (akute oder chronische Infekte) (Abb 197)

Hohe Plasmaeisenspiegel liegen unter folgenden Bedingungen vor Bei hohem Speichereisen (Hamochromatose Transfusionshamosiderose) bei deutlich verminderter Erythropoese (perniziose Anämie therapierefraktäre hypoplastische Anämie) bei vermehrtem Erythrocytenabbau (hämolytische Anamien) und bei schnell eintretenden hepatocellularen Schäden (akute Hepatitis) wobei wahrscheinlich die Eisenspeicherungsfahigkeit der Leber vermindert ist (Abb 197) (2 3 26 34)

Sooft der Plasmaeisenspiegel erniedrigt ist ist die Gesamteisenbindungsfähigkeit erhoht so daß ein niedriger Sättigungsgrad entsteht

$$\frac{\text{Plasmaeisen}}{\text{Gesamteisenbindungsfahigkeit}} \quad 100 = \text{Sättigungsgrad}$$

Dieses reziproke Verhalten reagiert so deutlich auf Eisenmangel daß ein abnorm niedriger Sattigungsgrad zustande kommt bevor die Plasmaeisenkonzentration eindeutig unter den normalen Gehalt abgefallen ist Umgekehrt ist ein hoher Plasma

Stoffwechsel der Gerinnungsfaktoren

Es wurde bereits erwähnt, daß die Plättchen und die Gerinnungsfaktoren im Blut und Plasma in einer Menge vorliegen, die wesentlich größer ist als die für eine wirksame Hämostase notwendige Minimalmenge Drei verschiedene Erklärungen dafür sind möglich a) für den Fall einer Blutung steht eine große Reserve von gerinnungsfordernden Substanzen zur Verfügung, b) die Blutgerinnung ist ein kontinuierlicher Vorgang innerhalb des Kreislaufes bedingt durch Gefäßschädigungen, die im Zusammenhang mit dem täglichen Leben eintreten, c) Gerinnungsfaktoren spielen auch bei Stoffwechselvorgängen, die nichts mit der Gerinnung zu tun haben, eine Rolle Es liegen jedoch keine Belege dafür vor, daß diese beiden letzten Hypothesen irgendeine Bedeutung haben

Die Bildung von Gerinnungsfaktoren findet vermutlich in vielen Organen statt Die Leber ist wahrscheinlich der wichtigste Ort aber auch anderen Geweben und Organen kommt eine gewisse Rolle zu So ist es beispielsweise bekannt, daß Leber, Nieren, Lungen und selbst andere Organe an der Synthese des antihämophilen Globulins teilhaben Für die Bildung von Prothrombin und stabilem Faktor dürfte das Zusammenwirken der Lunge mit der Leber notwendig sein Über die Bausteine,

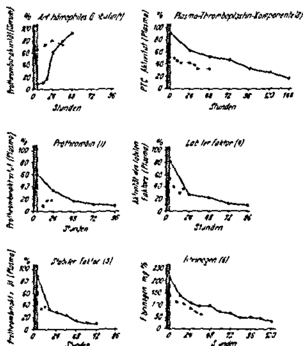


Abb 193 *Lebensda[illegible] verschiedener gereinigter Gerinnungsfaktoren* [illegible]

Abb 199 *Normaler Eisenstoffwechsel (beim Mann)*

a) Abnahme des Fe^{59} Gehaltes des Plasmaeisens in Prozenten der gesamten injizierten Menge Die Steilheit dieser Kurve ist ein Maß für den Umsatz des Plasmaeisens, das umgesetzte Plasmaeisen wird als Bruchteil des gesamten Plasmaeisens ausgedrückt Der Normalbereich ist schraffiert Unter der Annahme, daß Fe^{59} das Plasma mit einer Geschwindigkeit verläßt, die seiner Menge im Gesamtplasma entspricht, gilt

$$-\frac{d\,Fe^{59}}{dt} = K \cdot Fe^{59}$$

Nach Integration

$$-\frac{d\,Fe^{59}}{Fe^{59}} = K\,dt \qquad (1)$$

$$-\log Fe^{59} = Kt + K_1 \qquad (2)$$

Log Fe^{59} ist also eine lineare Funktion der Zeit, in Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen Für $t = 0$ und $Fe^{59} = 1{,}0$ ergibt sich aus (3) $K_1 = 0$ Deshalb ist für den Zeitpunkt, zu dem die Hälfte des Fe^{59} aus dem Plasma verschwunden ist (Halbwertszeit) (3)

$$K = -\frac{\log Fe^{59}}{t} = -\frac{\log 0{,}50}{T^{1}/_{2}} = \frac{0{,}693}{T^{1}/_{2}} \qquad (4)$$

Das Experiment ergibt eine Halbwertszeit von $T^{1}/_{2} = 1{,}17$ Stunden

$$K = \frac{0{,}693}{1{,}170} = 0{,}592 \qquad (5)$$

Dieser Faktor gibt den Teil des stündlich umgesetzten Plasmaeisens an (Normalbereich von 0,35 bis 0,69) Das Serumeisen des vorliegenden Falles betrug 113 γ%, das Gesamtblutvolumen 3,91, das Plasmavolumen 2,216 l Die Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes in Gewichtseinheiten ist also

$$0{,}592 \cdot 0{,}113 \cdot 22{,}16 = 1{,}48 \text{ mg/Stunde}$$

(Normalbereich von 1,0—2,7) Die Umrechnung auf einen Liter Blut ergibt

$$\frac{1{,}48}{3{,}9} = 0{,}38 \text{ mg pro Stunde und Liter Blut}$$

b) Verteilung des Fe^{59} im Körper in den ersten vier Stunden nach der Injektion ○ Herz ■ Oberschenkel □ Milz ▽ Leber ● Kreuzbein

c) Verteilung des Fe^{59} im Körper in den ersten 15 Tagen nach der Injektion (Legende der Zeichen wie in b)

d) Fe^{59} Gehalt der Erythrocyten, berechnet auf die gesamte Erythrocytenmenge und dargestellt in Prozenten des gesamten injizierten Fe^{59} Der Verlauf dieser Kurve ist ein Maß für den Umfang und die Geschwindigkeit des Fe^{59} Einbaues in die Erythrocyten unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Wiederabbaues (Nettoeinbau)

e) Plasmaeisenumsatz in mg pro Stunde und Liter Blut

Eisenstoffwechsel

Von

Myron Pollycove

Myeloische Metaplasie mit Myelofibrose

Abbildung 202a und 202c zeigen deutlich die vergrößerte Geschwindigkeit des Plasmaeisenaustausches. Aus dem nichtlinearen Verlauf der Plasmaeisenaustauschkurve kann man auf das Vorhandensein von mindestens zwei labilen Eisenspeichern schließen, aus denen ein schneller Rückfluß von Eisen ins Plasma stattfindet. In den ersten vier Stunden nach der Injektion wandert verglichen mit dem Eisen, das in der Milz und in geringem Maße in der Leber abgelagert wird, sehr wenig Eisen zum Knochenmark (Abb 202b). Die Aufnahme durch das Knochenmark ist hypokinetisch. Der hohen initialen Aufnahme radioaktiven Eisens in der Milz folgt eine plötzliche Abgabe (Abb 202c) mit gleichzeitigem Auftreten von Eisen in den Erythrocyten im Kreislauf (202d). Dieser Vorgang weist auf eine Erythropoese der Milz hin und wird als *erythroplastische* (erythrogene) *Milzkurve* bezeichnet. Ein geringer Erythrocytenabbau in der Milz (siehe unten die Diskussion über die hereditäre Sphärocytose) ist aus der Form der Milzkurve (Abweichung von der punktierten Linie in Abb 202c) und aus dem leicht erniedrigten Nettoeinbau von ^{59}Fe in die Erythrocyten ersichtlich.

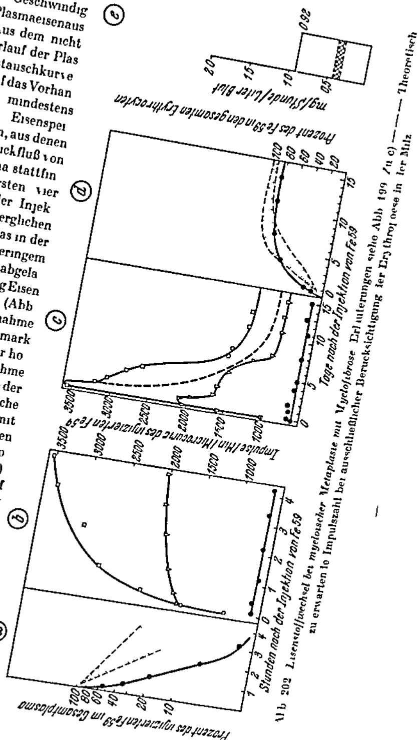


Abb 202 Eisenstoffwechsel bei myeloischer Metaplasie mit Myelofibrose Erläuterungen siehe Abb 199 (a c) —— Theoretisch zu erwartende Impulszahl bei ausschließlicher Berücksichtigung der Erythropoese in der Milz

funktion für Eisen entspricht der des Hämoglobins für Sauerstoff. Transferrin hat ein Molekulargewicht von 88000 und kann pro Molekül zwei Atome Eisen binden. Werden zu diesem Eiweiß Ferro- oder Ferriionen bei physiologischen pH-Werten und in Gegenwart von Kohlendioxyd zugefügt, so bildet sich ein fest gebundenes Ferrichelat. Normalerweise enthält das Plasma annähernd 10 g Transferrin (0,27 g%), die ungefähr 3,5 mg Eisen bei einer Konzentration von 120 γ% tragen. Das ist annähernd ein Drittel der Menge, die Transferrin binden kann; die Eisenbindungsreserve beträgt 230 γ%, die mittlere Gesamteisenbindungsfähigkeit also 350 γ% (26, 27). Weitere 10 g Transferrin, die im Gleichgewicht mit dem Plasmatransferrin stehen, kommen in der extracellulären Flüssigkeit vor; sie enthalten ebenfalls 3,5 mg gebundenes Eisen (10).

Gesamteisenbedarf des Körpers

Die Eisenausscheidung im Harn beträgt ungefähr 0,5 mg pro Tag und ist nur bei Patienten mit Hämaturie, Hämoglobinurie oder Hämosiderinurie wesentlich erhöht. Weitere 0,5—0,7 mg gehen pro Tag durch die Galle und durch Zellabschilferungen von Haut und Schleimhaut verloren (6, 24). Der tägliche Eisenbedarf eines normalen männlichen Erwachsenen beträgt deshalb 1,2 mg, vorausgesetzt, daß kein Blutverlust besteht. Unter anderen physiologischen Bedingungen kann sich der tägliche Eisenbedarf stark erhöhen. So beträgt der zusätzliche Eisenbedarf während der Zeit des größten Wachstums in der Kindheit und in der Pubertät etwa 1 mg pro Tag. Auch zum Ausgleich des Eisenverlustes bei einer durchschnittlichen Menstruation von 50 cm³ Blut wird 1 mg Eisen pro Tag gebraucht. Während der Schwangerschaft sind zusätzlich täglich 2,7 mg nötig, um den Bedarf des Fötus zu decken und den Blutverlust bei der Geburt auszugleichen (23). Während der Lactation müssen 1,6 mg Eisen pro Tag mehr zugeführt werden. So schwankt der Eisenbedarf des Menschen zwischen 1 mg und 4 mg pro Tag (19) (Tab. 113).

Tabelle 113. *Täglicher Eisenbedarf des Menschen*

	Täglicher Gesamteisenbedarf in mg	Täglicher Eisenbedarf einzelner Körperfunktionen				
		Ausscheidung	Normale Periodenblutung	Schnelles Wachstum	Schwangerschaft	Stillzeit
		1,2	1	1	2,7	1,6
Normaler erwachsener Mann	1,2	1,2	—	—	—	—
Erwachsene Frau vor der Menopause	2,2	1,2	1	—	—	—
Erwachsene Frau nach der Menopause	1,2	1,2	—	—	—	—
Kind, männlich oder weiblich	1,2	0,2	—	1	—	—
Jüngling während der Pubertät	2,2	1,2	—	1	—	—
Mädchen während der Pubertät	3,2	1,2	1	1	—	—
Normale Schwangerschaft	3,9	1,2	—	—	2,7	—
Stillende Frau ohne Periode	2,8	1,2	—	—	—	1,6
Stillende Frau mit Periode	3,8	1,2	1	—	—	1,6

einem bestimmten Zeitpunkt nur ein kleiner Teil im Kreislauf vorhanden (Folglich ist die „Lebensdauer" der Erythrocyten im kreisenden Blut, wie sie durch die Ashby-Technik bestimmt wird (oder durch Markierung mit radioaktivem Chrom oder unter langsamer Markierung mit isotopem Glycin), im wesentlichen eine Messung für die Lebensdauer der kräftigeren Erythrocyten, welche die erste Woche überleben) Trotz der raschen Zerstörung der Hälfte aller neugebildeten Erythrocyten zeigte der Patient in Abbildung 203 eine stabile relativ leichte Anämie von 10,5 g% Hb Die Hämolyse und die kompensatorische Erythropoese sind gewöhnlich viel größer, als dies aus der Hämoglobinkonzentration, der faecalen Urobilinogenausscheidung oder aus der Lebensdauer der langlebigen Erythrocyten abgeleitet werden kann

Chronische myeloische Leukämie mit Anämie

Im Zusammenhang mit der Erythropoese in der Milz und einer verminderten Erythropoese im Knochenmark ist die Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes erhöht (Abb 204a, 204b und 204c) Eine Erythropoese in der Milz kann auch vorkommen, wenn die Diagnose einer „myeloischen Metaplasie" auf Grund klinischer oder hämatologischer Routineuntersuchungen nicht gestellt werden kann In der Milz wird die Abgabe neugebildeter Erythrocyten durch gleichzeitige Zerstörungsvorgänge etwas überdeckt Der Grad der Verminderung des Nettoeinbaues in die kreisenden Erythrocyten zeigt das Ausmaß des hämolytischen Prozesses an (Abb 204d) Der Eisenumsatz in der Milz setzt sich bei chronischer myeloischer Leukämie aus einer erythroplastischen und erythroclastischen Aktivität zusam-

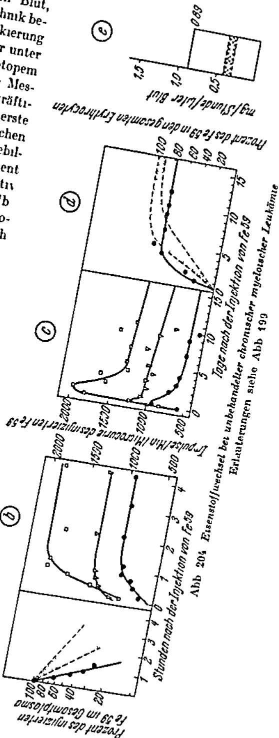
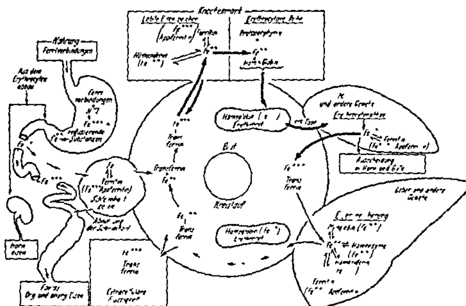


Abb 204 Eisenstoffwechsel bei unbehandelter chronischer myeloischer Leukämie Erläuterungen siehe Abb 199

eisengehalt der Zelle zunimmt (Abb 196) Dieser verhindert die Aufnahme von weiterem Eisen aus dem Darmlumen und erleichtert den Übertritt von Ferroionen aus der Zelle ins Plasma Der „Schleimhautblock" kann so als Schutzmechanismus betrachtet werden, der die schädliche Anhäufung überschüssigen Eisens wie sie bei der Hämochromatose vorkommt, verhindert (14) Bei erhöhtem Eisenbedarf kann die Ferritinbildung die Eisenresorption auch vergrößern, deren Geschwindigkeit davon abhängt, wie rasch Ferroeisen aus der Schleimhautzelle verschwindet Die Ferritinbildung der Schleimhaut trägt dazu durch den Einbau von Ferroeisen in den Fe^{+++}-Apoferritin-Komplex bei und kann deshalb als wesentlicher Faktor für die Erhöhung der Eisenresorption angesehen werden



von 115 Tagen werden die Erythrocyten durch die Milz und andere Gewebe aus dem Kreislauf entfernt Das abgespaltene Porphyrin wird als Bilirubin in der Galle ausgeschieden, während nahezu das gesamte Eisen ins Plasma zurückkehrt und an Transferrin gebunden wird Ungefähr zwei Prozent des beim Erythrocytenabbau beteiligten Eisens werden in Harn und Galle ausgeschieden Die Austauschvorgänge des Plasmaeisens mit dem Transferrin der extracellulären Flüssigkeit, mit der Eisenresorption, mit der Eisenspeicherung sowie mit dem Auf und Abbau von Myoglobin und Hämenzymen betreffen nur ungefähr 10% des gesamten Plasmaeisenumsatzes

Eisen hauptsächlich in der Leber abgelagert wird (Abb 206c und 206d) LONDON und WEST haben gezeigt, daß bei perniziöser Anämie viel größere Mengen Gallenfarbstoffe ausgeschieden werden, als aus dem Abbau der Erythrocyten des Kreislaufes stammen können (28) Das Eisen im Knochenmark ist wahrscheinlich an Häm und möglicherweise auch an andere Porphyrine gebunden, auf Grund des Vitamin B_{12}-Mangels können diese Verbindungen nicht zu normaler Hämoglobinsynthese verwertet werden, sie werden gespalten, wobei das Eisen in der Leber abgelagert wird und die entstehenden Gallenfarbstoffe mit den Faeces ausgeschieden werden Damit konnten sowohl die gleichzeitig beobachteten Eisenaustauschvorgänge als auch die überschüssige Gallenfarbstoffausscheidung bei Patienten mit perniziöser Anämie erklärt werden Ungefähr drei Tage nach parenteraler Vitamin B_{12}-Zufuhr beginnt eine schnelle Eisenabgabe aus der Leber und dem Knochenmark mit einem Nettoeiseneinbau in die Erythrocyten (Abb 206c, 206d) Obgleich an dieser Anämie eine leichte hämolytische Komponente beteiligt ist, wie eine niedrige erythroclastische Milzkurve zeigt, ist die primäre Ursache der Anämie die Hemmung der Hämoglobinbildung in den Erythrocyten infolge Vitamin B_{12} Mangels

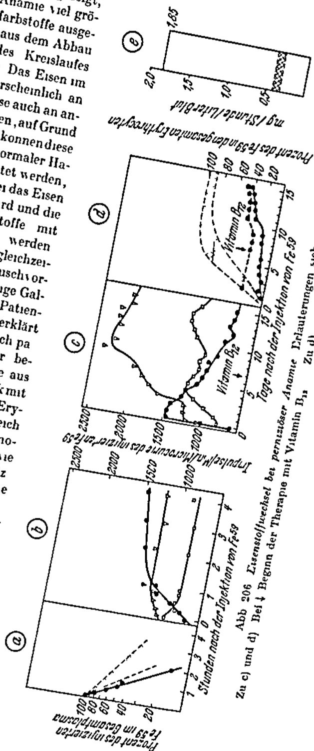


Abb 206 Eisenstoffwechsel bei perniziöser Anämie Erläuterungen siehe Abb 199
Zu c) und d) Bei ↓ Beginn der Therapie mit Vitamin B_{12}
Zu d) ——— Eisengehalt des Hämoglobins

Aplastische Anämie

Die Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes ist niedrig Das Plasmaeisen, das in die extracellulare Flüssigkeit übertritt, macht einen merklichen Anteil der gesamten umgesetzten Eisenmenge aus, annähernd 14% im Fall der Abbildung 207a Die Leber ist der einzige wesentliche Ort der Eisenaufnahme Die Eisenanhäufung geht dort langsam vor sich und erreicht ihren Höhepunkt in etwa

eisenspiegel mit niedriger Gesamteisenbindungsfähigkeit und einem hohen Sättigungsgrad verbunden (Abb. 197). Diese Feststellungen zeigen, daß die Konzentration des Transferrins im Blutplasma (Gesamteisenbindungsfähigkeit) von der Konzentration des Plasmaeisens abhängig ist, und zwar so, daß Erniedrigung des Eisens zu Transferrinbildung führt. Eine bemerkenswerte Ausnahme von dieser Beziehung findet man bei Patienten mit Infekten oder Neoplasmen, bei denen die Konzentration des Plasmaeisens und die Gesamteisenbindungsfähigkeit vermindert sind. Auch der Sättigungsgrad ist bei diesen Krankheiten gewöhnlich verringert, aber nicht so stark wie bei Eisenmangelkrankheiten (2, 26). Möglicherweise hemmen Infekte und Neoplasmen irgendwie die Bildung von Transferrin in der Leber trotz niederer Plasmaeisenkonzentration.

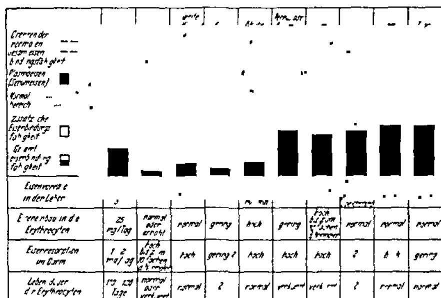


Abb. 197. *Normaler und pathologischer Eisenstoffwechsel des Menschen*

Verhalten des Eisens im Körper

Normale Verhältnisse

Das gesamte Plasmaeisen eines 70 kg schweren normalen Menschen beträgt etwa 3,5 mg. Bei der gleichen Person bleibt das Gesamtplasmaeisen von Tag zu Tag annähernd konstant, wenn man von den tageszeitlichen Schwankungen und den geringen Anstiegen nach Mahlzeiten absieht. Vom Knochenmark werden täglich etwa 25 mg Eisen für die Hämoglobinsynthese in den reifenden Erythroblasten gebraucht. In einer Zeitspanne von 24 Stunden muß deshalb eine Eisenmenge, die mehr als das Sechsfache des gesamten Plasmaeisens beträgt und aus dem Erythrocytenabbau stammt, in das Plasma aufgenommen werden (Abb. 198). Der Plasmaeisenumsatz wird weiter erhöht durch Eisen, welches von der Darmschleimhaut und den Eisendepots kommt und wieder in die Eisendepots zurückkehrt (Abb. 198). Dieser eindeutig nach

208a, 208d) Die Eisenaufnahme und abgabe des Knochenmarkes sind hyperkinetisch (Abb 208b, 208c) Der Nettoeiseneinbau in die Erythrocyten erreicht außer gewöhnlich rasch seine normale Hohe, aber bereits nach drei Tagen beginnt er abzufallen und erreicht im Verlauf des nächsten Monats einen sehr niedrigen Stand (Abb 208d) Es findet kein wesentlicher Erythrocytenabbau in der Milz statt Die Abnahme des radioaktiven Eisens in den Erythrocyten des Kreislaufes geht mit einer Zunahme radioaktiven Eisens in den Oberlappen beider Lungen einher (Abb 208d) Die Art dieser Eisenverschiebung zeigt daß die intrapulmonale Blutung andauert und daß ein großer Teil des Eisens das auf diese Weise fur den Kreislauf verlorengeht nicht fur die Erythropoese zur Verfugung steht Die Anamie der Hamosiderose der Lunge entsteht also durch Eisenmangel akuten Blutverlust oder wie im vorliegenden Fall durch beide Ursachen

Klinik des Eisenstoffwechsels

Eisenmangel

Mehr als 95% der Eisenmangelanämien die nicht bei Schwangerschaft oder im Wachstumsalter auftreten, beruhen auf einer Blutung Selbst im Kindesalter ist der okkulte gastrointestinale Blutverlust häufig die Ursache einer Eisenmangelanämie (20) Eine wesentlich verminderte Eisenresorptionsfähigkeit ist äußerst selten Folglich muß eine nicht zu erklärende Eisenmangelanämie

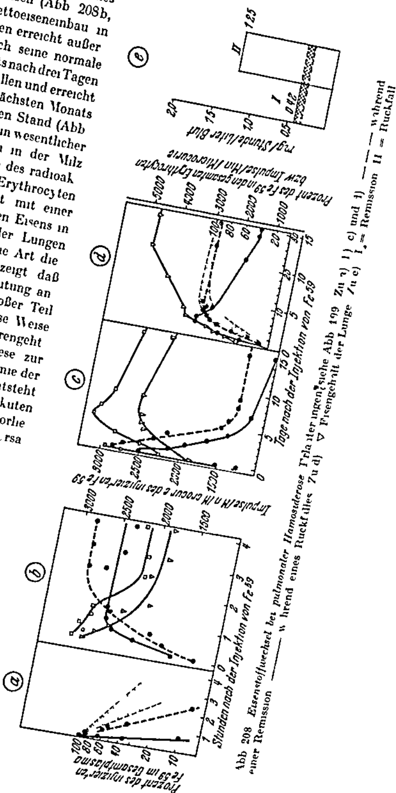


Abb 208 Eisenstoffwechsel bei pulmonaler Hamosiderose Erlauterungen siehe Abb 199 Zu a) b) c) und d) ——— wahrend einer Remission ——— wahrend eines Ruckfalles Zu d) ▽ Eisengehalt der Lunge Zu e) I = Remission II = Ruckfall

sung der Impulszahl über dem Herzen gewonnenen ähnlich. Am 5. oder 6. Tag, nachdem der größte Teil des radioaktiven Eisens das Knochenmark verlassen hat, findet man das verabreichte Eisen fast vollständig in die kreisenden Erythrocyten eingebaut. Die normale Schwankung von Größe und Geschwindigkeit des Eiseneinbaues in die Erythrocyten wird durch den punktierten Bereich der Abbildung 199d umrissen. Normalerweise baut das Knochenmark 90—100% des ^{59}Fe innerhalb sechs bis zehn Tagen in die kreisenden Erythrocyten ein. Der ^{59}Fe-Gehalt der Erythrocyten bleibt etwa 100 Tage konstant. Dann sterben die ^{59}Fe-haltigen Zellen ab

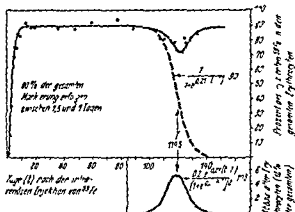


Abb. 199f. Lebensdauer der Erythrocyten (I). Die obere Kurve ist eine Fortsetzung von 199d. Der erste dünn gezeichnete Teil entspricht den Meßpunkten, der zweite dickere ist berechnet aus der Annahme, daß von den alten radioaktiven Erythrocyten täglich ein gewisser Prozentsatz (angegeben in der unteren Kurve) abgebaut und das freie ^{59}Fe ohne Verzögerung in junge Erythrocyten eingebaut wird. Die gestrichelte Kurve gibt den Prozentsatz des injizierten ^{59}Fe, das in den alten Erythrocyten verbleibt, wieder. $I = T$ — (mittlere Dauer der Markierung) = 119,5 — 4 = 115,5 Tage.

und das radioaktive Eisen wird in eine neue Erythrocytengeneration eingebaut (Abb. 199f) (32). Der Eisenaustausch, wie er in Abbildung 199 gezeigt ist, ist bei allen normalen Personen gleich. Bei vielen hämatologischen Störungen treten deutliche Veränderungen dieser Vorgänge auf, die auf eine Vielfalt von Störungen im Eisenstoffwechsel hinweisen.

Eisenmangelanämie

Die Eisenmenge, die stündlich vom Plasma aufgenommen wird und das Plasma verläßt, ist trotz einer Verminderung des gesamten Plasmaeisens normal. Die Neigung der logarithmischen Plasmaeisenumsatzkurve ist ein Ausdruck für den Anteil des gesamten Plasmaeisens, der pro Stunde entnommen wird, und verhält sich umgekehrt wie das gesamte Plasmaeisen, so daß ein konstantes Produkt aus beiden entsteht: die Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes (Abb. 200e). Ist das gesamte Plasmaeisen auf die Hälfte abgesunken, so wird stündlich ein doppelt so großer Anteil daraus entnommen. Auf Grund dieser Beziehung ist die Neigung der Plasmaeisenumsatzkurve ein empfindlicher Maßstab für den Grad eines Eisenmangels.

Das Knochenmark ist der einzige wichtige Ort für die Anhäufung von Plasmaeisen. Der steile anfängliche Anstieg und die frühzeitige Abflachung der Kurve der Impulszahl über dem Kreuzbein kann als Anzeichen einer hyperkinetischen Eisenaufnahmekurve des Knochenmarks angesehen werden (Abb. 200b, 203b, 205b, 206b, 208b). Auch die rasche Eisenabgabe aus dem Mark, die ein bis zwei Tage früher als normal geschieht, ist für eine hyperkinetische Funktion charakteristisch (Abb. 200c, 203c, 205c, 208c). In den ersten zehn Tagen werden in der Milz keine Erythrocyten abgebaut (außer in Fällen extremer Anämie) und der Nettoeinbau von Eisen in die Erythro

Die parenterale Eisentherapie ist der Eisenzufuhr durch Transfusion vorzuziehen, da 500 cm³ Blut nur 0,25 g Eisen enthalten und außerdem die Komplikationen der Transfusionstherapie, Antikörperbildung (Sensibilisierung), Transfusionsreaktion und Serumhepatitis vermieden werden. *Parenterale Eisentherapie sollte nur selten und nur bei eindeutiger Indikation angewandt werden.*

Eisenüberschuß

Die Anhäufung eines Eisenüberschusses im Körper beruht auf zu großer Eisenaufnahme, entweder durch Resorption oder parenteral, ohne kompensatorische Ausscheidung. Diese Ausscheidung kann nur durch Blutverlust geschehen, da eine wesentliche Zunahme der Ausscheidung durch Harn, Galle und Desquamation der Darmschleimhaut beim Menschen nicht stattfindet. Hämosiderose ist das Anfangsstadium übermäßiger Eisenanhäufung, wobei der Eisengehalt des ganzen Körpers oder auch nur einzelner Organe erhöht sein kann. Der histologische Nachweis geschieht durch die Anwesenheit oder Vermehrung der Hämosideringranula in den entsprechenden Geweben. Hämochromatose ist das nächste Stadium vermehrter Eisenanhäufung und tritt ein, wenn Funktion oder Form der Gewebe sich ändern. Die häufigsten und schwersten Folgen der Hämochromatose sind Lebercirrhose und -versagen, Pancreasfibrose mit Diabetes und Hämosiderose des Myocards mit Herzdekompensation.

In gewissen Fällen von Hämochromatose ist es bereits bekannt, wie es zur Eisenanhäufung kommt. Diese Fälle können als „*exogene Hämochromatose*" oder „sekundäre Hämochromatose" bezeichnet werden. Sie kommen unter verschiedenartigen Bedingungen vor.

Übermäßige parenterale Eisenzufuhr bei Anämiepatienten ist eine offensichtliche und vermeidbare Möglichkeit, eine Hämosiderose oder Hämochromatose zu erzeugen. Bei chronischen Anämien, welche die Folge gestörter Erythropoese sind, führt eine fortwährend angewandte Transfusionstherapie zu Anhäufung von Eisen aus abgebauten Erythrocyten.

Bei Patienten mit chronischer Anämie, die auf orale Eisenzufuhr nicht mit einer Besserung des roten Blutbildes ansprechen, kann jahrelang fortgesetzte Eisenzufuhr schädlich sein. Bei diesen Patienten handelt es sich vermutlich nicht um Eisenmangelzustände, trotzdem ist die Eisenresorption infolge der Anämie wahrscheinlich vermehrt (S. 840), wodurch die Anhäufung großer Eisenmengen erleichtert wird. Auch bei Patienten mit chronischer Anämie, die bei Therapiebeginn bereits normale oder vergrößerte Körpereisenspeicher haben (18), ist Eisentherapie unnötig und kann schädlich sein.

Bei afrikanischen Eingeborenen ist in manchen Gegenden Hämosiderose und Hämochromatose häufig. Diese Neger verwenden eiserne Kochgeschirre, in denen sie ihre phosphatarme und sauer gegorene Nahrung bereiten. Hier wirkt die Kombination großer Eisenmengen mit niedrigem Phosphatgehalt der Nahrung resorptionsvermehrend. Möglicherweise spielt auch die Pellagra, an welcher viele dieser Eingeborenen leiden, eine zusätzliche Rolle (9, 25).

Von „*endogener Hämochromatose*" oder „primärer Hämochromatose" spricht man, wenn keine Ursachen für vermehrte Eisenanhäufung gefunden werden. Die wahrscheinlichste Erklärung für die endogene Form ist die fehlerhafte Regulierung der Eisenresorption, die zu zu hoher Eisenaufnahme aus der Nahrung führt. Wenn diese vermehrte Resorption die normale nur wenig überschreitet, können viele Jahre bis zur Entwicklung klinischer Zeichen der Krankheit vergehen.

Hereditäre Sphärocytose (Idiopathischer hämolytischer Ikterus)

Die vergrößerte Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes ist bei der sehr hämolytischen Anämie der schnellen Eisenablagerung im Knochenmark zuzuschreiben (Abb 203a). Eine hyperkinetische Eisenaufnahme und -abgabe durch das Knochenmark zeigen die Abbildungen 203b und 203c. Sobald das Knochenmark Eisen in die Erythrocyten des Kreislaufes entläßt, häuft sich eine große Eisenmenge in der Milz an (Abb 203c). Dieser Anstieg der Impulszahl beruht auf dem *Zerfall und dem Abbau der Erythrocyten in der Milz*, da er wesentlich größer ist, als dies durch die Radioaktivität der Erythrocyten, die durch die Milz kreisen, erklärt werden kann. Die verzögerte, aber abnorm starke Eisenaufnahme durch die Milz, welche erst auftritt, wenn die Erythrocyten des Kreislaufs markiert sind, wird als *erythroclastische Milzkurve* bezeichnet. Der niedrige Nettoeiseneinbau von nur 50% des radioaktiven Eisens in die kreisenden Erythrocyten ist eine Folge der Zerstörung neugebildeter Erythrocyten. Die normale Eisenaufnahme und -abgabe durch das Knochenmark, der abgeschnittene Zug der Kurve des Nettoeinbaues von ^{59}Fe in die Erythrocyten und die starke Zerstörung von Erythrocyten in der Milz lassen einen normalen Gesamteinbau von Plasmaeisen in die kreisenden Erythrocyten vermuten (90—100%). Ungefähr 50% aller Erythrocyten werden jedoch innerhalb der ersten Woche nach ihrem Auftreten im Kreislauf zerstört, wodurch ein verminderter Einbau in der entsprechenden Kurve vorgetäuscht wird (deshalb die Bezeichnung „niedriger Nettoeinbau"). Von der großen Menge kurzlebiger Erythrocyten ist zu

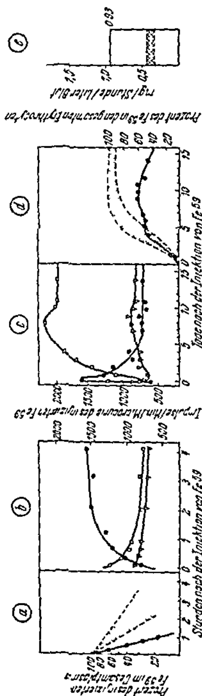


Abb 203 Eisenstoffwechsel bei hereditärer Sphärocytose (hämolytischem Ikterus) Erläuterungen siehe Abb 199

Rückblick

Der Eisenstoffwechsel der Tiere steht in enger Beziehung zu den oxydativen Vorgängen Beim Menschen wird das meiste Eisen fur die Hamoglobinsynthese und damit fur den Sauerstofftransport verbraucht, während die allen Lebensformen gemeinsamen intracellulären oxydativen Fermente nur einen kleinen Teil des Eisens benotigen Da das gesamte Hämoglobin innerhalb 115 Tagen zerstort und neu gebildet wird, beherrschen Bildung und Abbau der Erythrocyten den Eisenstoffwechsel Der erhohte Eisenbedarf bei Wachstum, Menstruation, Schwangerschaft und Stillzeit wird durch Blutverlust oder die Zunahme des Hamoglobingehaltes des Korpers erklart Die Eisenausscheidung ist auf einen kleinen, festen Betrag beschränkt, so daß, außer bei Blutverlust, der Eisengehalt des Korpers durch die Resorption (oder Injektion) bestimmt wird Die Abnahme des Hamoglobingehaltes des Blutes fuhrt zu vermehrter Resorption Der Spiegel des Eisens und die zusatzliche (latente) Eisenbindungsfahigkeit des Plasmas sowie die Eisenaustauschvorgänge, werden mit wenigen Ausnahmen, von Erythropoese, Erythrocytenabbau und Blutverlust beherrscht und durch ihr Ineinandergreifen geregelt Recurrierende Blutungen fuhren zur Verarmung des Korpers an Eisen und zu Eisenmangelanämie Auch wenn die orale Behandlung dieser Krankheit erfolgreich ist, darf die Feststellung von Art und Ort der Blutung nicht unterlassen werden Intravenos verabreichte Eisenpraparate sind zwar hochwirksam, sollten jedoch nur bei besonderer Indikation angewandt werden Bei Anämien die nicht durch Eisenmangel entstanden sind, ist die Zufuhr von Eisen zwecklos und bei langer Dauer sogar schadlich

Eine Ausnahme von der Beherrschung des Eisenstoffwechsels durch die Erythrocyten ist die endogene Hamochromatose, bei der aus unbekannten Grunden die intestinale Resorption großer als normal ist Aber selbst bei dieser Krankheit ist der Erythrocyt ein wichtiger Faktor nämlich in der Therapie Wochentliche Aderlasse uber einen Zeitraum von Jahren haben gute Aussicht auf rasche symptomatische Besserung und Stillstand der sonst progressiven Krankheit

Literaturverzeichnis

Einzeldarstellungen

1 Cappell, S F, Hutchison H E, Hendry, E B und Conway, H A new carbohydrate iron haematinic for intramuscular use Brit Med J 4899 (1954) 1255 — 2 Cartwright G E, und Wintrobe M M The anemia of infection Studies of the iron binding capacity of serum J Clin Invest 28 (1949) 86 — 3 Cartwright, G E, Huguley, C M jr Ashenbrucker, H, Fay, J, und Wintrobe, M M Studies on free erythrocyte protoporphyrin, plasma iron, and plasma copper in normal and anemic subjects Blood 3 (1948), 501 — 4 Cholos, R B, Ross, J R, Apt, L, Halkett J und Pollycove, M The absorption of food iron and inorganic iron by normal iron deficient, and hemochromatotic subjects Clin Res Proc 2 (1955), 53,JJ Clin Invest 36 (1957), im Druck — 5 Crosby, W H The metabolism of hemoglobin and bile pigment in hemolytic disease Amer J Med 18 (1955), 112 — 6 Dubach, R, Moore, C V und Callender S T Studies in iron transportation and metabolism IX The excretion of iron as measured by the isotope technique J Laborat Clin Med 45 (1955), 599 — 7 Dubach, R, Callender, S T und Moore C V Absorption of radioactive iron in patients with fever and anemias of

men. Die Anämie ist wahrscheinlich die Folge von Hämolyse und unvollständiger kompensatorischer Erythropoese.

Chronische lymphatische Leukämie mit Anämie

Die Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes ist im Zusammenhang mit einer hyperkinetischen Eisenbewegung im Knochenmark vergrößert (Abb. 205a, 205b und 205c). Die Erythropoese im Mark ist charakteristisch erhöht, obwohl morphologisch das Knochenmark hauptsächlich aus Lymphocyten bestehen kann. Der Eisenumsatz in der Milz ist ausschließlich erythroclastisch und zeigt, daß die Anämie hämolytischen Ursprunges ist (Abb. 205d). Der Nettoeinbau von Eisen in die Erythrocyten ist entsprechend niedrig. Im vorliegenden Fall tritt im Anschluß an den Gipfel der erythroclastischen Milzkurve eine sekundäre Eisenaufnahme und -abgabe durch das Knochenmark auf, wobei Eisen in den kreisenden Erythrocyten erscheint (Abb. 205c, 205d). Im Gegensatz zur Anämie bei chronischer myeloischer Leukämie, liegt bei chronischer lymphatischer Leukämie keine extramedulläre Erythropoese in der Milz vor. In den Spätstadien nimmt die Erythropoese ab und damit der Eisenaustausch zwischen Plasma und Depots zu.

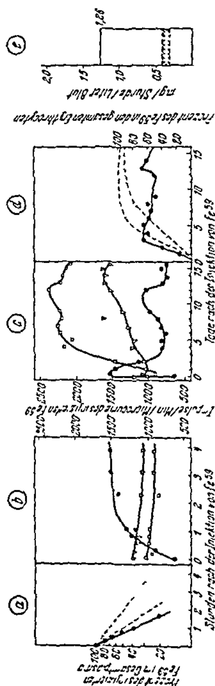


Abb. 205. Eisenstoffwechsel bei unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie. Erläuterungen siehe Abb. 199

Perniziöse Anämie

Die Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes ist hoch (Abb. 206a). Das Knochenmark ist der einzige wichtige Ort, an dem Eisen angehäuft wird, und die Aufnahme ist hyperkinetisch (Abb. 206b). Die Eisenabgabe aus dem Knochenmark ist jedoch stark verlangsamt und mit einem sehr niedrigen Nettoeiseneinbau in die Erythrocyten verbunden, da das

sechs Tagen (Abb 207b, 207c) Das Fehlen jeglichen Nettoeiseneinbaues in die Erythrocyten des Kreislaufes (Abb 207d) und das Fehlen der Eisenaufnahme und abgabe durch das Knochenmark (Abb 207b, 207c) stimmen gut mit dem Fehlen von Zellen der roten Reihe überein die bei morphologischen Knochenmarksuntersuchungen festgestellt wird Da keine Erythropoese stattfindet wird das Eisen aus dem Plasma nur in den Depots (in der Leber und anderen Geweben) abgelagert Diese Eisenablagerungen nehmen mit der Zahl der Transfusionen zu und es kommt zu der fortschreitenden Transfusionshämosiderose bei aplastischer und hypoplastischer Anämie

Hämosiderose der Lunge

Bei dieser Krankheit treten Lungenblutungen mit Ablagerungen großer Hämosiderinmengen in den Alveolarsepten auf Abbildung 208a zeigt daß in einer *Erholungsperiode vor einer Blutung* der Plasmaeisenumsatz normal und der Anteil des ausgetauschten Gesamtplasmaeisens erhöht ist Dies ist für eine geringgradige Eisenmangelanämie *charakteristisch ebenso die* hyperkinetische Eisenaufnahme und abgabe im Knochenmark mit normalem Nettoeiseneinbau in die Erythrocyten Im Anschluß an das Einsetzen einer an*dauernden intrapulmonalen* Blutung (fünf Monate später) findet eine zusätzliche charakteristische Reaktion auf die akute Blutung statt Es tritt ein Abfall des Serumeisens und eine stark *vermehrte Eisenaufnahme* aus dem Plasma durch das Knochenmark ein (Abb

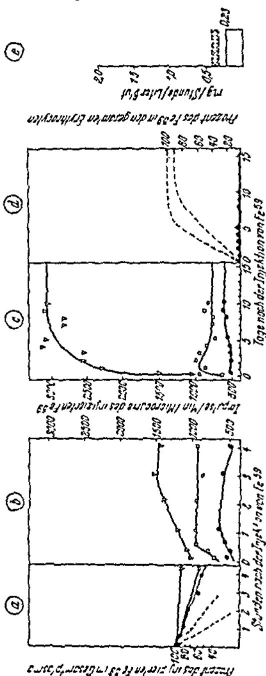


Abb 207 Eisenstoffwechsel bei erythrocytärer Aplasie Erläuterungen siehe Abb 199 Zu a) ▽ Abgabe von Fe^{59} an die extracelluläre Flüssigkeit □ Abgabe von Fe^{59} an andere Stellen, ● Gesamtabgabe von Fe^{59}

als eindeutiges Zeichen eines Blutverlustes betrachtet werden und erfordert die Klärung von Ort und Art der blutenden Läsion. Dies ist gelegentlich schwer. Die wiederholte Erhebung einer sorgfältigen Anamnese, mehrfache allgemeine Untersuchungen und im Verlauf von Monaten und Jahren immer erneut durchgeführte Untersuchungen des Stuhles und des Magendarmkanals können dazu nötig sein. Die Bedeutung dieser Suche nach Art und Ort der blutenden Läsion kann nicht genug betont werden.

Die *Diagnose* eines Eisenmangels kann gewöhnlich auf Grund der charakteristischen Hypochromie und einer Microcytose der Erythrocyten gestellt werden. Gleichzeitig findet man Anisocytose, Poikilocytose und Veränderungen des mittleren Zellvolumens, des Hämoglobingehalts der Zelle und der Hämoglobinkonzentration im Blut, welche der Schwere der Anämie entsprechen. Im Knochenmark werden kleine Normoblasten gefunden, in denen die Hämoglobineinlagerung nicht mit der Kernverdichtung Schritt hält. Dies zeigen die kleinen dicht geklumpten Kerne, die nur von spärlichem blaugrauem Cytoplasma umgeben sind. Auch die Zunahme dieser Zellen entspricht ungefähr dem Schweregrad der Anämie. Die Knochenmarksveränderungen bestätigen zwar die Diagnose, werden aber selten dafür gebraucht. Gelegentlich sind in leichten oder atypischen Fällen die Bestimmung von Plasmaeisen und Gesamteisenbindungsfähigkeit diagnostisch wichtig (Abb. 197).

Die *Therapie* der Eisenmangelanämie geschieht am zweckmäßigsten und meist mit Erfolg durch die Darreichung von 0,1 g elementaren Eisens in der Form von 0,3 g Ferrosulfat oder Ferrogluconat drei bis viermal täglich *oral*. Es ist dies die einzige Anämie, bei der diese Behandlung wirkt. Wahrscheinlich erfolgt eine bessere Eisenresorption, wenn Ferroverbindungen mit sauren Fruchtsäften oder Ascorbinsäure ein oder zwei Stunden vor den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen gegeben werden. Wenn dadurch der Magendarmkanal gereizt wird, muß die Zahl der Darreichungen oder die Dosis bis zur Toleranzgrenze reduziert werden. Die orale Eisengabe soll bis zu sechs Monaten nach der Behebung der Anämie fortgesetzt werden, um die Eisenspeicher wieder aufzufüllen. Die *intravenöse* (oder intramuskuläre) Anwendung von Zucker-Eisen-Verbindungen (an Zucker gebundenes kolloidales Eisenhydroxyd), von Eisen-Lecithin oder von Eisen-Dextran-Verbindungen ermöglichen eine relativ untoxische Aufnahme von 0,1 g—0,25 g elementaren Eisens täglich, das quantitativ für die Hämoglobinsynthese ausgenützt wird (1, 11, 38). Die parenterale Eisentherapie ist angezeigt bei Patienten mit Krankheiten des Magendarmkanals, die oral gegebenes Eisen nicht vertragen, und in den seltenen Fällen, in denen ein eindeutiger Eisenmangel durch fortgesetzte sorgfältig überwachte orale Eisengabe nicht behoben werden konnte. Die maximal parenteral angewandte Eisendosis darf nicht größer sein als diejenige, die notwendig ist, um das Hämoglobin zu normalisieren. Dazu kommt 1 g für die Füllung der Eisendepots. Es muß sorgfältig darauf geachtet werden, daß nicht mehr Eisen parenteral zugeführt wird, als dieser Menge entspricht. Die Eisenmenge in Gramm, die zur Normalisierung des Hämoglobins nötig ist, ist gleich dem geschätzten Blutvolumen in Litern (7% des Körpergewichtes in kg) · 0,034 · Hämoglobindefizit in g% (normale Hämoglobinkonzentration minus Hämoglobinkonzentration zu Beginn der Anämiebehandlung). So würde für einen 70 kg schweren Mann mit einer Anämie von 4 g% Hämoglobin die Gesamtdosis intravenös zu gebenden Eisens (0,07 · 70) · 0,034 · (15—4) + 1,0 = 4,9 · 0,034 · 11 + 1,0 = 1,8 + 1,0 = 2,8 g Eisen betragen. Wenn die oben angegebene Tagesdosis nicht überschritten wird, treten nur selten und dann nur leichte toxische Erscheinungen auf.

von 0,1 mg Calcium/cm³ Serum sich während dieser Zeit nicht ändert nimmt die Calciummenge im Blutserum im Jahr im Mittel um 15 mg zu (auf 3000 cm³ zu je 0 1 mg beim Erwachsenen) Das Verhältnis dieser beiden Zunahmen beträgt 52500/15 = 3500 Das bedeutet z B auch, daß selbst noch während des zwanzigsten Lebensjahres die Hälfte der gesamten Calciummenge im Plasma täglich im Knochensystem deponiert werden muß um die Gesamtcalciummenge des Skeletts akkumulieren zu können Von einer ähnlichen Größenordnung ist der Calciumersatz im späteren Leben wie aus Tierversuchen hervorgeht (MINDER und GORDONOFF (3))

Die Größe der *Calciumresorption* ist abhängig von dem Calciumgehalt der zugeführten Nahrungsmittel und von den besonderen Resorptionsbedingungen im Magendarmkanal Die Resorption wird nur bedingt von der Zustandsform des Calciums in den Nahrungsmitteln und der Zusammensetzung gleichzeitig verabreichter, anderer Nahrungsmittel bestimmt Der Erwachsene nimmt täglich etwa 500—800 mg Calcium mit der Nahrung auf das vorwiegend an Eiweiß und organische Säureradikale gebunden ist die anorganischen Calciumsalze $Ca_3(PO_4)_2$ $CaCO_3$ und $Ca(HCO_3)_2$ sind in der Nahrung nur in sehr geringen Mengen enthalten Der Calciumgehalt der verschiedenen Lebensmittel zeigt sehr große Unterschiede, wie die folgende Übersicht erkennen läßt (Tab 114)

Tabelle 114 *Calciumgehalt verschiedener Nahrungsmittel* Angabe in mg% des Frischgewichtes

Nahrungsmittel	Calciumgehalt	Nahrungsmittel	Calciumgehalt
Schweizer Käse	1400	Karotten	40—55
getrocknete Feigen	160—280	Weißkohl	45—50
Eiereiweiß	30	Apfelsinen	35—55
Blumenkohl	30—120	Erdbeeren	30—40
Kuhmilch	100	Zitronen	36—130
		Frauenmilch	34

Calciumresorption

Die *Resorption* des Calciums im Darm wird im wesentlichen durch drei Faktoren bestimmt

Durch den Grad der Ionisation des Calciumsalzes
Durch die Wasserstoffionenkonzentration im Dünndarm
Durch die Vitamin D Konzentration (im Darm?)

Da sich die Wirkung dieser drei Faktoren überschneiden kann sind die Einzelheiten der Calciumresorption schwer überschaubar Es können die Bedingungen der Calciumresorption dargestellt ihre Verwirklichung unter bestimmten Umständen untersucht oder als sehr wahrscheinlich angenommen werden aber im Einzelfall lassen sich die Vorgänge der Calciumresorption in den einzelnen Darmabschnitten nicht ohne weiteres übersehen

Die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Calciumresorption ergibt sich daraus daß unter dem Einfluß der Magensalzsäure der größte Teil der Calciumsalze und die *Calcium Eiweißverbindungen* in das gut lösliche $CaCl_2$ übergeführt werden

Die endogene Hämochromatose ist eine seltene Krankheit mit einer gewissen familiären Disposition Sie tritt gewöhnlich zwischen 45 und 55 Jahren auf bei Männern zwanzigmal häufiger als bei Frauen (35) Vor dem 20 Lebensjahr wird sie nicht beobachtet Die einzigen regelmäßig vorkommenden pathologischen Veränderungen sind ein vermehrtes Gesamtkörpereisen von 25—50 g mit weitverbreiteten großen Hämosiderinablagerungen sowie eine portale Lebercirrhose Klinisch sind Schwäche und leichte Ermüdbarkeit frühe und fortschreitende Symptome bei fast allen Patienten mit Hämochromatose Eine Pigmentierung der Haut insbesondere des Gesichtes der Unterarme und Schienbeine die bronzen bleigrau oder schieferfarben aussehen kann ist ein Frühsymptom das in über 80% der Fälle auftritt Die Pigmentation beruht auf vermehrter Melaninablagerung in den basalen Zellagen der Haut die man durch eine deutlich verringerte Zahl oberflächlicher Epidermiszellen sieht Die Leber ist vergrößert und gewöhnlich hart Röntgenologisch kann man gelegentlich eine zweite Zwerchfellinie nachweisen die dadurch entsteht, daß sich unter der diaphragmatischen Oberfläche der Leber Eisen ablagert Diabetes mellitus tritt in wenigstens 50% der Fälle auf und ist gewöhnlich eine späte Manifestation der Krankheit Die Häufigkeit des Diabetes mellitus wurde früher höher geschätzt so daß vor zehn oder zwanzig Jahren dem Vorliegen eines Diabetes größere diagnostische Bedeutung beigemessen wurde Bei den meisten Patienten ist die Körperbehaarung und der Bartwuchs während des ganzen Lebens spärlich Verminderte Nebennierenrindenfunktion Hypogenitalismus und Lebercarcinom sind nicht seltene Komplikationen der Hämochromatose Krankheiten die leicht mit Hämochromatose verwechselt werden, sind die Addisonsche Krankheit und der Panhypopituitarismus Die Diagnose kann erhärtet werden durch den Nachweis eines hohen Plasmaeisens ohne zusätzliche Plasmaeisenbindungsfähigkeit durch eine Probeexcision aus der Haut die Hämosiderin in der Propria der Schweißdrüsen und in den tieferen Lagen der Malpighischen Schicht zeigt und durch Leberpunktion die massive Hämosiderinanhäufungen und beträchtliche periportale Fibrose ergibt

Die wirksamste Methode *Eisen aus dem Körper zu entfernen* ist die Blutentnahme Durch einen wöchentlichen Aderlaß von 500 cm³ Blut das pro 100 cm³ 12 g Hämoglobin enthält entfernt man im Jahr 10 g Eisen Die Therapie durch fortgesetzte Aderlässe bei der man darauf achtet daß die Hämoglobinkonzentration nicht unter 11% fällt ist häufig in der Lage das Fortschreiten der endogenen Hämochromatose aufzuhalten und dem Patienten nach zwei oder drei Monaten das Gefühl zurückkehrender Kraft und Energie zu geben Unglücklicherweise kann diese Therapie bei der Behandlung der meisten Fälle exogener Hämochromatose nicht eingeschlagen werden da ihre hartnäckige Anämie häufige Aderlässe ausschließt Intravenös angewandte chelatbildende Reagentien haben sich bis jetzt nicht bewährt da auch mit diesen Drogen nur unzureichende Eisenmengen in Galle und Harn ausgeschieden werden (8) Die Eisenresorption aus der Nahrung kann verringert werden durch Gebrauch organischer chelatbildender Reagentien einer phosphatreichen Nahrung möglicherweise auch durch Einschränkung der Ascorbinsäurezufuhr und Zulage oxydierender Substanzen wie Vitamin K Wahrscheinlich können aber auf diese Weise höchstens 3 mg Eisen pro Tag von der Resorption ausgeschlossen werden (selbst in Fällen mit schwerer Anämie) während durch einen wöchentlichen Aderlaß bei Patienten mit endogener Hämochromatose leicht 30 mg Eisen pro Tag entfernt werden können

Das Calcium wird dann als Calciumoxalat bzw als phytinsaures Calcium ausgeschieden

Es ist wiederholt beschrieben worden (HOWARD und HOPKINS (6)) daß Calcium um so besser resorbiert wird, je weniger Phosphat im Darminhalt vorhanden ist oder, anders ausgedruckt, je großer der Quotient $\frac{Ca}{P}$ ist Tatsächlich haben sorgfaltige Untersuchungen (ALBRIGHT und Mitarbeiter (7)) gezeigt, daß eine Vermehrung des Phosphates in der Nahrung die Ausscheidung des Calciums und des Phosphates mit dem Stuhl nur wenig beeinflußt Eine Verschiebung im Verhältnis $\frac{Ca}{P}$ zuungunsten des Calciums scheint nur dann eine rachitogene Wirkung zu haben wenn gleichzeitig das Vitamin D fehlt (NICOLAYSEN (8))

Entsteht bei Pancreaskrankheiten ein Lipasemangel und unterbleibt dadurch die fur die Resorption der Fette notwendige Spaltung der Fette in Fettsäuren (S 593) so wird das Vitamin D vermindert oder nicht resorbiert das hat auch eine Storu der Resorption des Calciums im Dunndarm zur Folge, das sich mit den im Darm vo handenen Fettsäuren verbindet und als sogenannte „*Kalkseife*“ im Stuhl erschein

Wahrscheinlich spielt aber hier nicht nur der Lipasemangel, sondern auch de Mangel der übrigen Fermente und damit die Ernährungsstorung des Organismus eine Rolle, denn wenn der Aufbau der Matrix gestort ist, dann fehlt auch die Vor aussetzung fur die Kalkanlagerung d h die Apposition der Mineralsubstanz im Knochen Bei Pancreasfermentmangel besteht deshalb neben der Storung der Cal ciumresorption wahrscheinlich auch eine gestorte Calciumablagerung in der Matrix (STIMMING und MARING (101))

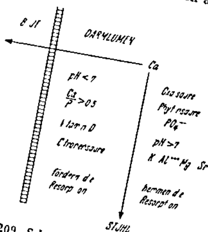


Abb 209 *Schematische Darstellung der fördernden und hemmenden Faktoren der Calciumresorption im Duodenum*

In gleicher Weise bedeutet jede Storung der Gallesecretion eine Verminderung der Calciumresorption, da die Salze der Gallensäuren fur das Emulgieren der Fette das Loslichmachen der Fettsauren und fur die Aktivierung der Lipase eine wichtige Rolle spielen

Gleiche Resorptionsstörungen werden bei der Sprue bzw der Coeliakie der Kinder beobachtet (S 594)

Eine Verminderung der Calciumresorption soll auch bei Gegenwart von Kalium Magnesium, Aluminium und Strontium ionen eintreten Die folgende Abbildung (Abb 209) gibt einen Überblick uber die eben dargestellten Verhältnisse

Ausscheidung des Calciums

Es ist verstandlich, daß unter den angefuhrten Bedingungen nur ein Bruchteil des mit der Nahrung zugefuhrten Calciums resorbiert wird Diese vorwiegend im Duodenum resorbierte Menge betragt etwa 20% des gesamten Calciums der Nahrung Der Rest erscheint wieder im Stuhl, ohne resorbiert zu sein, wird also gar nicht im eigentlichen Sinne „ausgeschieden“

[illegible]

communication — 11 Govan, A D T Anaemia of pregnancy treated with intramuscular iron Brit Med J 4899 (1954) 1257 — 12 Granick S Ferritin, its properties and significance for iron metabolism Chem Rev 38 (1946) 379 — 13 Granick S Increase of protein apoferritin in gastrointestinal mucosa as direct response to iron feeding J Biol Chem 164 (1946) 737 — 14 Granick, S Structure and physiologic function of ferritin Physiol Rev 31 (1951), 489 — 15 Granick S Iron metabolism Bull N Y Acad Med 30 (1954), 81 — 16 Hallgren B Haemoglobin formation and storage iron in protein deficiency Acta Soc med Upsal 59 (1954), 81 — 17 Hamilton L D Gubler, C J, Cartwright G E und Wintrobe M M Diurnal variations in the plasma iron level of man Proc Soc Exper Biol Med 75 (1950) 65 — 18 Hampton J K und Mayerson H S Hemoglobin *iron as stimulus for production of ferritin by the kidney Amer J Physiol 160 (1950), 1* — 19 Heath, C W und Patek A J Anemia of iron deficiency Medicine 16 (1937), 267 — 20 Hoag M S Wallerstein R O und Pollycove M Occult blood loss in iron deficiency anemia of infancy Clin Res Proc 5 (1957) im Druck — 21 Huff R L Elmlinger P J Garcia J F Oda J M Cockrell M C und Lawrence J H Ferrokinetics in normal persons and in patients having various erythropoietic disorders J Clin Invest 30 (1951) 1512 — 22 Huff, R L Hennessy T G Austin R E Garcia J F Roberts, B M und Lawrence J H Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders J Clin Invest 29 (1950) 1041 — 23 Hynes M Iron metabolism J Clin Path 1 (1948) 57 — 24 Josephs H W Iron metabolism and [illegible]

[illegible]

J Exper Med 90 (1949) 147 — 26 Laurell C B Studies in the transportation and metabolism of iron in the body Acta physiol Scand Suppl 46 (1947) 1 — 27 Laurell, C B Plasma iron and the transport of iron in the organism Pharmacol Rev 4 (1952), 371 — 28 London I M Metabolism of hemoglobin and of bile pigments Bull N Y Acad Med 30 (1954) 509 — 29 Mazur A Litt I und Shorr F Chemical properties of ferritin and their relation to its vasodepressor activity J Biol Chem 187 (1950) 473 — 30 Moore C V The importance of nutritional factors in the pathogenesis of iron deficiency anemia Amer J Clin Nutrit 3 (1955), 3 — 31 Pollycove M Apt L, und Ross J F Studies of the movement of iron In Vorbereitung — 32 Pollycove M Elmlinger P J Stokes L A Apt L *und Ross J F Radioiron determination of human* erythrocyte life span distribution Clin Res Proc 4 (1956) 79 — 33 Pollycove, M und Mortimer R The quantitative determination of individual iron kinetics and hemoglobin formation in human subjects Clin Res Proc 4 (1956), 51 — 34 Powell J F Serum iron in health and disease Quart J Med 13 (1944) 19 — 35 Sheldon, J H Hemochromatosis London 1935 — 36 Stewart W B, Yuile C L, Claiborne, H A, Snowman R T und Whipple G H Radio iron absorption in anemic dogs J Exper Med 92 (1950) 375 — 37 Tecce Di G und Tecce T Presenza di ferritina nella placenta umana a termine di gravidanza Quad nutr 11 (1950) 42 — 38 Wallerstein, R O Intramuscular iron for the treatment of iron deficiency anemia in infancy J Pediatr 48 (1956), 573

Das Calcium wird dann als Calciumoxalat bzw als phytinsaures Calcium ausgeschieden

Es ist wiederholt beschrieben worden (HOWARD und HOPKINS (6)) daß Calcium um so besser resorbiert wird, je weniger Phosphat im Darminhalt vorhanden ist oder anders ausgedruckt je großer der Quotient $\frac{Ca}{P}$ ist Tatsächlich haben sorgfaltige Untersuchungen (ALBRIGHT und Mitarbeiter (7)) gezeigt, daß eine Vermehrung des Phosphates in der Nahrung die Ausscheidung des Calciums und des Phosphates mit dem Stuhl nur wenig beeinflußt Eine Verschiebung im Verhältnis $\frac{Ca}{P}$ zuungunsten des Calciums scheint nur dann eine rachitogene Wirkung zu haben, wenn gleichzeitig das Vitamin D fehlt (NICOLAYSEN (8))

Entsteht bei Pancreaskrankheiten ein Lipasemangel und unterbleibt dadurch die fur die Resorption der Fette notwendige Spaltung der Fette in Fettsauren (S 593) so wird das Vitamin D vermindert oder nicht resorbiert, das hat auch eine Storung der Resorption des Calciums im Dunndarm zur Folge, das sich mit den im Darm vorhandenen Fettsauren verbindet und als sogenannte „*Kalkseife*" im Stuhl erscheint

Wahrscheinlich spielt aber hier nicht nur der Lipasemangel, sondern auch der Mangel der ubrigen Fermente und damit die Ernährungsstorung des Organismus eine Rolle, denn wenn der Aufbau der Matrix gestort ist, dann fehlt auch die Voraussetzung fur die Kalkanlagerung d h die Apposition der Mineralsubstanz im Knochen Bei Pancreasfermentmangel besteht deshalb neben der Storung der Calciumresorption wahrscheinlich auch eine gestorte Calciumablagerung in der Matrix (STIMMING und MARING (101))

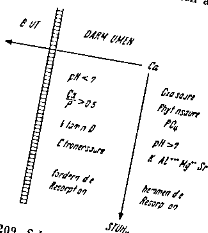


Abb 209 *Schematische Darstellung der fördernden und hemmenden Faktoren der Calciumresorption im Duodenum*

In gleicher Weise bedeutet jede Storung der Gallesecretion eine Verminderung der Calciumresorption, da die Salze der Gallensäuren fur das Emulgieren der Fette das Loslichmachen der Fettsäuren und fur die Aktivierung der Lipase eine wichtige Rolle spielen

Gleiche Resorptionsstorungen werden bei der Sprue bzw der Coeliakie der Kinder beobachtet (S 594)

Eine Verminderung der Calciumresorption soll auch bei Gegenwart von Kalium Magnesium Aluminium und Strontium ionen eintreten Die folgende Abbildung (Abb 209) gibt einen Überblick uber die eben dargestellten Verhaltnisse

Ausscheidung des Calciums

Es ist verstandlich daß unter den angefuhrten Bedingungen nur ein Bruchteil des mit der Nahrung zugefuhrten Calciums resorbiert wird Diese vorwiegend im Duodenum resorbierte Menge betragt etwa 20% des gesamten Calciums der Nahrung Der Rest erscheint wieder im Stuhl, ohne resorbiert zu sein wird also gar nicht im eigentlichen Sinne „ausgeschieden"

Calcium- und Phosphatstoffwechsel

Von

Heinz Hungerland

zu überschreiten und täglich etwa 2,0 g zu geben. Bei der Schwangeren ist infolge der Bildung des foetalen Skelettes die Calciumbilanz nur scheinbar positiv. Der Foetus retiniert in den ersten 6 Monaten 3,5 g und bis zum Tage der Geburt etwa 20 g (HOLT und HOWLAND (14a)).

In den letzten drei Schwangerschaftsmonaten muß die Schwangere also 16,5 g Calcium retinieren, besser etwas mehr, da im Beginn des Stillens, auch bei reichlicher Calcium- und Phosphatzufuhr die Calciumbilanz der Mutter deshalb negativ wird, weil dem Säugling monatlich etwa 10 g Calcium mit der Muttermilch zugeführt werden.

Auf Grund dieser Tatsachen sollte einer Schwangeren täglich 1,5—3,0 g, gegen Ende der Schwangerschaft und während der Stillzeit 2—4 g Calcium mit der Nahrung zugeführt werden.

Verteilung des Calciums im Organismus

Ein Erwachsener mit einem Gewicht von 70 kg enthält etwa 1,2—1,4 kg Calcium, d. h. etwa 2% des Körpergewichts werden von Calcium gebildet, das sich fast ausschließlich im Skelett findet, während die in den meisten Geweben und im Blut enthaltene Calciummenge äußerst gering ist.

Die Erythrocyten enthalten nur sehr wenig Calcium (BEST und TAYLOR (3a)), so daß es genügt, die Calciumbestimmung im Serum oder im Plasma durchzuführen. Im Erwachsenenplasma finden sich etwa 9,0—10,5 mg% oder etwa 5 mval/l (meq/l), beim Kind schwanken die Werte zwischen 9,5—11,5 mg%. Werte unter 8,5 mg% beim Erwachsenen und unter 9 mg% beim Kind sollen als Hypocalcämie angesehen werden, umgekehrt sind Werte, die beim Erwachsenen über 11,5 mg% und beim Kind über 12,5 mg% hinausgehen, als Hypercalcämie anzusehen.

Durch Ultrafiltration läßt sich das Calcium des Plasmas in zwei Fraktionen trennen, die etwa gleich viel Calcium enthalten: das ultrafiltrable oder diffusible und das nicht ultrafiltrable Calcium.

Der Anteil des ultrafiltrablen Calciums beträgt etwa 45 bis 55% des Gesamtcalciums (SHOHL (25a), KLINKE (18a)). Es handelt sich hier zum größten Teil um Calcium in ionisierter Form, nur ein sehr geringer Anteil ist nicht ionisiert. Bei diesem Teil handelt es sich wahrscheinlich um ein Komplexsalz. Das ionisierte Calcium hat eine wesentliche funktionelle Bedeutung, es wird im

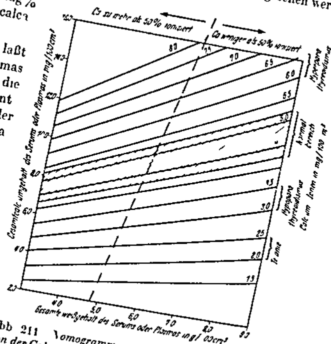


Abb. 211. Nomogramm zur Berechnung der Konzentration der Calciumionen im Serum oder Plasma aus Gesamteiweiß- und Gesamtcalciumgehalt (nach MCLEAN und HASTINGS (99)).

Der Calcium- und der Phosphatstoffwechsel sind innerhalb des Organismus weitgehend voneinander abhängig. Wenn Änderungen der Menge oder des Zustandes der Phosphate eintreten, so sind diese Änderungen auch immer mit Änderungen der Menge oder des Zustandes des Calciums verknüpft. Eine völlig getrennte Darstellung ist deshalb nicht möglich, und der Ablauf der jeweiligen Stoffwechselvorgänge zwingt immer wieder zu vergleichenden Gegenüberstellungen.

Calciumstoffwechsel

Unter den Elektrolyten spielt das Calcium im Organismus eine sehr vielseitige Rolle; es gehört zu jenen Elektrolyten, die das Eiweiß im Sinne MOORES „lebendig" erscheinen lassen („*what puts life into them is the presence of electrolytes*").

Das Calcium übt einen wichtigen Einfluß auf die „*Permeabilität*" der Zellen, auf die Blutgerinnung und auf den vegetativen Tonus aus. Diese Funktionen spielen sich bei einer vergleichsweise sehr geringen Calciumkonzentration des Blutes ab (etwa 10 mg%). Gleichwohl ist das Calcium das Kation, das in größter Menge im Organismus vorkommt, nämlich im Skelettsystem, in dem über 1 kg Ca enthalten ist. Demgegenüber finden sich nur etwa 600 g Phosphor, 175 g Kalium und 120 g Natrium im Organismus des Erwachsenen.

Der bei weitem größte Anteil liegt als $Ca_3(PO_4)_2$ bzw. in Form des Carbonat- und Hydroxylapatits im Skelettknochen vor (DALLEMAGNE und BRASSEUR (1), KLEMENT und TRÖMEL (2)).



Die Schwerlöslichkeit dieser Salze führt indessen nicht dazu, daß das einmal abgelagerte Calciumsalz nicht mehr am Stoffwechsel beteiligt ist. Wenn aus irgendwelchen Gründen ein Calcium- oder Phosphatbedarf entsteht, so wird dieses scheinbar so „tote" Material der $Ca_3(PO_4)_2$-Kristalle, das in die Mucopolysaccharide der organischen Grundsubstanz der Knochen abgelagert ist, wieder in Lösung gebracht. Dies geschieht anscheinend durch hormonale Einflüsse (Parathormon) und möglicherweise auch durch eine geringe Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes.

Es ist interessant, die täglich beim wachsenden Organismus umgesetzten Calciummengen zu berechnen. Eine grobe Überschlagsrechnung zeigt den sehr großen Umsatz dieses Mineralstoffes im Organismus.

Unter der Annahme, daß zur Akkumulierung des gesamten Calciumgehaltes von 1050 g 20 Jahre notwendig sind, ergibt sich eine mittlere Calciumzunahme des Skeletts von 52,5 g pro Jahr. Unter den weiteren (vereinfachten) Annahmen, daß die Blutserummenge proportional mit dem Körpergewicht ansteigt und der „Ca-Spiegel

zu uberschreiten und taglich etwa 2,0 g zu geben Bei der Schwangeren ist infolge der *Bildung des foetalen Skelettes* die Calciumbilanz nur scheinbar positiv Der Foetus retiniert in den ersten 6 Monaten 3,5 g und bis zum Tage der Geburt etwa 20 g (HOLT und HOWLAND (14a))

In den letzten drei Schwangerschaftsmonaten muß die Schwangere also 16,5 g Calcium retinieren, besser etwas mehr, da im Beginn des Stillens, auch bei reichlicher Calcium und Phosphatzufuhr die Calciumbilanz der Mutter deshalb negativ wird, weil dem Saugling monatlich etwa 10 g Calcium mit der Muttermilch zugefuhrt werden

Auf Grund dieser Tatsachen sollte einer Schwangeren *taglich 1,5—3,0 g, gegen* Ende der Schwangerschaft und wahrend der Stillzeit 2—4 g Calcium mit der Nahrung zugefuhrt werden

Verteilung des Calciums im Organismus

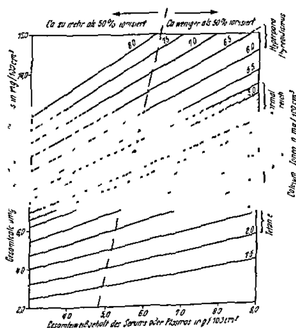
Ein Erwachsener mit einem Gewicht von 70 kg enthält etwa 1,2—1,4 kg Calcium d h etwa 2% des Korpergewichts werden von Calcium gebildet, das sich fast aus schließlich im Skelett findet, wahrend die in den meisten Geweben und im Blut ent haltene Calciummenge außerst gering ist

Die Erythrocyten enthalten nur sehr wenig Calcium (BEST und TAYLOR (3a)), so

umgekehrt sind Werte, die beim Erwachsenen uber 11,5 mg% und beim Kind uber 12,5 mg% hinausgehen, als Hypercalca*mie anzusehen*

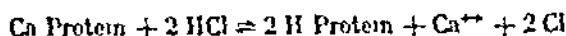
Durch Ultrafiltration laßt sich das Calcium des Plasmas in zwei Fraktionen trennen, die etwa gleich viel Calcium ent halten das ultrafiltrable oder diffusible und das nicht ultrafiltrable Calcium

Der Anteil des ultrafiltrablen Calciums betragt etwa 45 bis 55% des Gesamtcalciums (SHOHL (25a), KLINKE (18a)) Es handelt sich hier zum groß ten Teil um Calcium in ioni sierter Form, nur ein sehr ge ringer Anteil ist nicht ionisiert, bei diesem Teil handelt es sich wahrscheinlich um ein Kom plexsalz Das ionisierte Calci um hat eine wesentliche funk tionelle Bedeutung, es wird im



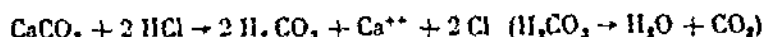
— — • Berechnung der Konzentra ... Gesamt- ... EAY und

HASTINGS (1931)



$$\text{Ca Protein} + 2\,HCl \rightleftharpoons 2\,\text{H Protein} + Ca^{++} + 2\,Cl$$

oder



$$CaCO_3 + 2\,HCl \rightarrow 2\,H_2CO_3 + Ca^{++} + 2\,Cl \quad (H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2)$$

Ebenso werden das Calciumphosphat und, weniger gut, aber doch in nachweisbarer Menge auch das Calciumoxalat in $CaCl_2$ umgewandelt und resorbiert. Deshalb hat die ursprüngliche Form, in der Calcium mit der Nahrung verfüttert wird, zunächst wenig Einfluß auf die Calciumresorption.

(Der Einfluß der Magenacidität auf die Resorption der Calciumsalze läßt sich besonders deutlich aus Untersuchungen erkennen, bei denen nach oralen $^{45}CaCO_3$-Gaben die Serumaktivität zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen wurde. Diese erreicht nach 1—2 Stunden einen Maximalwert, der bei normaler Serummenge (3000 cm³ Serum) und normaler Magenacidität zwischen 1,8—4,2% der zugeführten ^{45}Ca-Menge liegt, bei Hyperacidität gut das doppelte, bei Hypacidität weniger als die Hälfte beträgt (MATNER und ZIMMER (4)).)

Die Calciumresorption vollzieht sich auch im Darm um so schneller und besser, je saurer das Milieu ist. Daher erfolgt die Calciumresorption nahezu ausschließlich im Anfangsteil des Dünndarms, vor allem im Duodenum, ehe Galle und Pancreassaft den Chymus alkalisch gemacht haben. Das Milieu des Duodenums ist deshalb sauer, weil hier die Magensalzsäure noch nicht vollständig von den Basen des Duodenalsaftes neutralisiert ist, auch entstehen beim Abbau der Nahrung organische Säuren, die eine gewisse Acidität bedingen. Praktisch ergibt sich daraus, daß die Calciumresorption nur im ersten Teil des Duodenums erfolgt. Nachdem der Chymus alkalisch geworden ist, erfolgt keine weitere Calciumresorption. Tatsächlich wird, im Gegensatz zu den Natrium- und Kaliumsalzen, ein sehr großer Teil der Calciumverbindungen, die in den Magendarmkanal gelangen, nicht resorbiert; außerdem erfolgt eine Secretion von Calciumsalzen in den Dickdarm. Die Calciumsalze, die wir im Stuhl finden, setzen sich also aus solchen zusammen, die überhaupt nicht resorbiert, und solchen, die in den Dickdarm ausgeschieden werden.

Einen besonders *günstigen Einfluß auf die Calciumresorption* hat die *Citronensäure* ([illegible] (105)), auf deren antirachitische Wirkung beim Säugling wiederholt hingewiesen wurde. Die beobachtete Wirkung beruht vielleicht auf der Fähigkeit der Citronensäure, mit Calcium Komplexe zu bilden. Dabei verliert das Calcium seinen Kationencharakter und kann im alkalischen Milieu als Teil eines komplexen Anions die Darmwand passieren.

Eine *Hemmung der Calciumresorption* im Dünndarm geschieht durch *Oxalsäure* und *Phytinsäure* (Hexaphosphorsäureester des Meso-Inosits). Diese Hemmung spielt unter Umständen eine die Bilanz gefährdende Rolle, wenn bei relativ geringer Calciumzufuhr größere Mengen oxalsäurereichen Gemüses (Rhabarber, Spinat, Brunnenkresse) oder Getreides (Weizen, Gerste, Hafer, Mais) aufgenommen werden, deren Hülle Phytinsäure enthält.

Aus diesem Grund sind die sogenannten *Vollkornmehle* geeignet, ein Hindernis für die Calciumresorption zu bilden, indem nach ihrer Zufuhr im Verdauungstrakt das unlösliche Calciumsalz der Inosithexaphosphorsäure, das Phytin, entsteht (BRUCE und CALLOW (5)). Meso-Inosit ist in vielen Organen und im Muskel des tierischen und menschlichen Organismus enthalten.

Biologische Wirkung des ionisierten Calciums

Hypocalcämie äußert sich in einer veränderten Aktivität der Skelettmuskulatur es entwickelt sich eine *Tetanie*, im Elektrokardiogramm findet sich als wesentlichste Veränderung eine Verlängerung der QT Strecke, d h eine *Verlängerung der elektrischen Systole*, und die *glatte Muskulatur* zeigt *Spasmen*, die verschiedene Zustandsbilder herbeiführen können (Ösophagismus, Sphincterspasmus der Blase mit Harnverhaltung, *Pupillenstarre und Pupillendifferenzen, Spasmen der Bronchialmuskulatur*, „Bronchotetanie", *vasomotorische Störungen*, Ödeme, Tachy- und Bradycardie) Die nervösen Erscheinungen, denen wir bei einem Calciummangelzustand begegnen können, verhalten sich so, als ob die Vorgänge im Bereich der Muskelendplatte der Nerven in dem Sinne gestört sind, daß die Cholinesterase das Acetylcholin infolge Abwesenheit des Calcium nicht zum Zerfall bringt

Die Symptome der *Hypercalcämie* stellen in mehrfacher Beziehung das Gegenteil der eben geschilderten Erscheinungen dar herabgesetzte Nervenerregbarkeit, Verkürzung der QT Strecke im Elektrocardiogramm, ausgesprochene Hypotonie der Muskulatur („Schlangenmenschen") *und Muskelschwäche*, beides findet sich auch *im Bereich der glatten Muskulatur*, *so daß Obstipation und Appetitlosigkeit die Folgen* sein können Mit Harn und Stuhl wird mehr Calcium ausgeschieden Wird genügend Calcium mit der Nahrung zugeführt, so kann die Calciumbilanz positiv bleiben

Phosphatstoffwechsel

Phosphorgehalt der *Nahrungsmittel*

Nahezu aller Phosphor der Nahrung liegt als Orthophosphat vor, Meta , Pyro und Polyphosphate spielen quantitativ daneben keine Rolle, freier Phosphor ist kein normaler Nahrungsbestandteil und sehr giftig, andere Phosphorverbindungen wie *Phosphine kommen in der Natur ebenfalls nicht vor* und sind meist ebenfalls giftig Auch die üblichen Bestimmungen des „Phosphors" sind so, daß vorwiegend oder ausschließlich *(je nach den Versuchsbedingungen) eine Orthophosphatreaktion ein* tritt, und so ist eine Betrachtung des „Phosphorstoffwechsels" eigentlich eine Erörterung des Phosphatstoffwechsels, in welchem das Orthophosphat die vorwiegende Rolle spielt Nur weil Orthophosphat abhängig vom pH in wechselnden Mengen als

Tabelle 116 *Phosphorgehalt verschiedener Nahrungsmittel* Angabe in mg% des Frischgewichts

Nahrungsmittel	P Gehalt	*Nahrungsmittel*	P Gehalt
Eigelb	530—580	grüne Erbsen	120—130
Schokolade	400—450	Mais	100—140
Nüsse	350—380	Brot	92—250
weiße Bohnen	330—460	Kartoffeln	50—57
Geflügel, Fleisch	200—250	Reis	44—90
Fische	200—250	Birnen, Pfirsiche	20—30
Teigwaren	150—180	Äpfel, Bananen	15—28

Im allgemeinen werden vom Erwachsenen etwa 500—1000 mg Calcium pro die mit der Nahrung aufgenommen

Von dem im Duodenum resorbierten Calcium wird ein geringer Teil in das Colon ausgeschieden, etwa 5% der Zufuhr (McCance und Widdowson (9))

Im Harn findet man 10—15% des zugeführten Calciums, so daß der Erwachsene durchschnittlich 100 mg Calcium täglich mit dem Harn ausscheidet (Reifenstein und Albright (10)) (Abb 210)

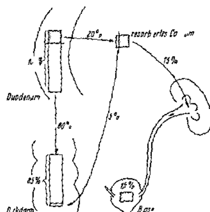


Abb 210 *Schematische Darstellung der Calciumresorption und -ausscheidung*

diffusiblen Calciums abhängig und diese wiederum sowohl eine Funktion des Eiweißgehaltes als auch des pH des Plasmas ist (Reifenstein und Albright (10))

Calciumbilanz

Die Calciumbilanz d h die Differenz zwischen der zugeführten und der mit dem Stuhl und Harn (und Schweiß) ausgeschiedenen Calciummenge, ist bei Erwachsenen normalerweise gleich Null, d h der Calciumstoffwechsel ist im Gleichgewicht

Wird eine calciumfreie Nahrung gegeben, so wird trotzdem mit dem Harn eine gewisse Calciummenge ausgeschieden, die aus den Calciumreserven des Skeletts stammt Es ist daher möglich, die Mindestmenge Calcium zu bestimmen, die zugeführt werden muß, wenn eine negative Calciumbilanz vermieden werden soll Für den Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg wurde dieses Minimum mit 300—400 mg Calcium täglich bestimmt (Sherman und Hawley (11))

Dabei wird vorausgesetzt, daß der Quotient $\frac{Ca}{P}$ etwa gleich 0,5 ist, was bei normaler Ernährung der Fall ist

Beim Kind und später solange das Wachstum anhält, muß die Calciumbilanz notwendig positiv sein, um die Mineralisation des Skelettes zu gewährleisten

Zwischen dem 3 und 13 Lebensjahr werden täglich etwa 10 mg Calcium/kg Körpergewicht retiniert

Als minimale Calciumzufuhr wird bis zum 10 Lebensjahr 1,0 g und bis zum 20 Lebensjahr 1,4 g pro die angesehen Indessen ist es sicher besser, diese Minimaldosen

Aus dem gleichen Grunde wurde Aluminium benutzt, um die Hyperphosphatämie bei hypoparathyreoten Zuständen herabzusetzen

Eine weitere Voraussetzung für die Resorption der Phosphate ist die alkalische Reaktion des Chymus, wahrscheinlich deshalb, weil die Phosphatase im sauren Milieu inaktiv ist Diese alkalischen Phosphatasen stellen ein *Enzymsystem* dar, das die verschiedenen organischen Phosphatverbindungen, wie Glucosephosphat, Phosphorproteine und Phosphorlipoide spaltet

Ausscheidung des Phosphates

Während nur 10—15% des *zugeführten Calciums mit dem Harn ausgeschieden* werden, erscheinen von dem zugeführten Phosphor etwa 30% im Harn Da in der Nahrung im allgemeinen zweimal so viel Phosphor wie Calcium enthalten ist, wird mit dem Harn etwa sechsmal so viel Phosphor wie Calcium ausgeschieden, z B scheidet ein Erwachsener, der 1 g Calcium mit der Nahrung aufnimmt, im Harn etwa 100 mg Calcium und etwa 500—600 mg Phosphor aus Diese Zahlen geben nur ein sehr angenähertes Bild der Verhältnisse, die im einzelnen sehr stark variieren können, da die Rückresorption des Phosphates in den Tubuli der Nieren von zahlreichen metabolischen und hormonalen Faktoren abhängig ist

Zunächst ist die Phosphatausscheidung weitgehend von der Phosphatzufuhr abhängig Je geringer die Phosphatzufuhr, um so größer ist die Phosphatrückresorption in den Tubuli und umgekehrt (CRAWFORD und Mitarbeiter (20), FREEMAN und CHANG (21))

Der Quotient $\frac{\text{rückresorbiertes P}}{\text{filtriertes P}}$ nähert sich dem Wert 1, wenn die Phosphatzufuhr sich dem Wert 0 nähert (Abb 212)



Abb 212 *Schematische Darstellung der Abhängigkeit des Quotienten*

$$\frac{P_r}{P_f} = \frac{\text{rückresorbiertes}}{\text{filtriertes}} \text{ Phosphat der Gesamtzufuhr}$$

Indessen ist die Phosphatausscheidung durchaus nicht allein von der Phosphatzufuhr abhängig Zwischen der *Rückresorption* gewisser *Aminosäuren*, wie Glycin und Alanin und der der *Glucose* einerseits und der Rückresorption der *Phosphate* andererseits, scheint eine *Konkurrenz* („competition") zu bestehen, vielleicht weil *für die Rückresorption* dieser Moleküle bzw Elektrolyte nur ein und dieselbe Energiequelle zur Verfügung steht Wird für die Rückresorption der Aminosäuren und der Glucose ein Mehr an Energie notwendig, so steht für die Rückresorption des Phosphates nicht mehr genügend Energie zur Verfügung

Im allgemeinen werden vom Erwachsenen etwa 500—1000 mg Calcium pro die mit der Nahrung aufgenommen

Von dem im Duodenum resorbierten Calcium wird ein geringer Teil in das Colon ausgeschieden etwa 5% der Zufuhr (McCance und Widdowson (9))

Im Harn findet man 10—15% des zugeführten Calciums so daß der Erwachsene durchschnittlich 100 mg Calcium täglich mit dem Harn ausscheidet (Reifenstein und Albright (10)) (Abb 210)

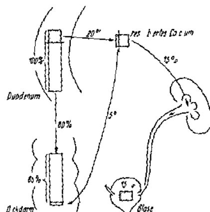


Abb 210 *Schematische Darstellung der Calciumresorption und -ausscheidung*

Von den zugeführten Calciumverbindungen (= 100%) werden im Duodenum etwa 20% resorbiert der Rest (80%) wandert weiter in den Dickdarm in den etwa ein Viertel der resorbierten Menge (= 5% der ursprünglich zugeführten Calciummenge) ausgeschieden werden Drei Viertel der resorbierten Calciummenge (= 15% der ursprünglich zugeführten Menge) werden durch die Nieren ausgeschieden

Calcium gehört zu den Schwellensubstanzen d h wenn weniger als etwa 7 mg% Calcium (6 5—8 5 mg%) im Serum enthalten sind findet sich kein Calcium mehr im Harn Allerdings schwankt diese Schwelle etwas da sie von der Konzentration des diffusiblen Calciums abhängig und diese wiederum sowohl eine Funktion des Eiweißgehaltes als auch des pH des Plasmas ist (Reifenstein und Albright (10))

Calciumbilanz

Die Calciumbilanz d h die Differenz zwischen der zugeführten und der mit dem Stuhl und Harn (und Schweiß) ausgeschiedenen Calciummenge ist bei Erwachsenen normalerweise gleich Null d h der Calciumstoffwechsel ist im Gleichgewicht

Wird eine calciumfreie Nahrung gegeben so wird trotzdem mit dem Harn eine gewisse Calciummenge ausgeschieden die aus den Calciumreserven des Skeletts stammt Es ist daher möglich die Mindestmenge Calcium zu bestimmen die zugeführt werden muß wenn eine negative Calciumbilanz vermieden werden soll Für den Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg wurde dieses Minimum mit 300—400 mg Calcium täglich bestimmt (Sherman und Hawley (11))

Dabei wird vorausgesetzt daß der Quotient $\frac{Ca}{P}$ etwa gleich 0 5 ist was bei normaler Ernährung der Fall ist

Beim Kind und später solange das Wachstum anhält muß die Calciumbilanz notwendig positiv sein um die Mineralisation des Skelettes zu gewährleisten

Zwischen dem 3 und 13 Lebensjahr werden täglich etwa 10 mg Calcium/kg Körpergewicht retiniert

Als minimale Calciumzufuhr wird bis zum 10 Lebensjahr 1 0 g und bis zum 20 Lebensjahr 1 4 g pro die angesehen Indessen ist es sicher besser, diese Minimaldosen

Diese Verhaltnisse sind in Tab 117 dargestellt, die gleichzeitig Angaben uber die Wirkung dieser *Stoffe auf* die Calciumresorption im Darm enthält

Im *Stuhl* finden sich etwa 60% des mit der Nahrung aufgenommenen Phosphors Dieser Phosphor setzt sich zusammen aus nicht resorbierten Phosphorverbindungen und dem Phosphat, das in den Darm ausgeschieden wird Im Gegensatz zum Calcium wird Phosphat im Bereich des Ileums resorbiert, wahrend die Phosphatsecretion in den Darm höher, am Ausgang des Duodenums, zu suchen ist Über die verschiedenen Resorptions und Ausscheidungsverhaltnisse von Calcium und Phosphaten unterrichtet die folgende schematische Abbildung (Abb 214)

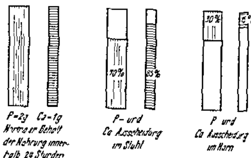


Abb 214 *Resorptions und Ausscheidungsverhaltnisse von Phosphat und Calcium*

Phosphatbilanz

Bei einem Erwachsenen mit 70 kg Gewicht ist die tagliche Zufuhr von etwa 700 bis 800 mg Phosphatphosphor notwendig, wenn die Phosphatbilanz ausgeglichen sein

interessant, weil nahezu alles Phosphat im Knochen und im Zellprotoplasma zu finden ist Im Knochen ist das Verhaltnis $\frac{Ca}{P} = 2{,}23$, im Protoplasma ist $\frac{N}{P} = 14{,}7$ (ALBRIGHT (1a))

Kennt man die Phosphatbilanz, so genugt die Bestimmung der Calcium oder der *Stickstoffbilanz um die dritte zu berechnen (*REIFENSTEIN (24), ALBRIGHT und WELLS (25))

Ist z B die Phosphatbilanz negativ und die Calciumbilanz normal, so mussen die Phosphatverluste aus dem Gewebe der Weichteile stammen, in diesem Fall muß auch die Stickstoffbilanz negativ sein und zwar so, daß auf 1 g Phosphor etwa 14,7 g *Stickstoff oder 0,068 g Phosphor auf 1 g Stickstoff* kommen

Findet sich dagegen auch eine negative Calciumbilanz, so muß das Phosphat dem Knochen entstammen Ist die uberschussige Calciumausscheidung doppelt so groß wie die des Phosphates, so ist die Stickstoffbilanz ausgeglichen

Verteilung der Phosphate im Organismus

Im *Blut* und in der extracellularen Flussigkeit finden sich anorganische Phosphationen, die mit den extra und intracellularen *organischen Phosphatverbindungen* in einem Gleichgewicht stehen, das durch Enzymsysteme (Phosphorylasen, Phosphatasen usw) bestimmt wird

Die Menge des *anorganischen Phosphates* im Serum betragt beim Erwachsenen 3,2 ± 0,5mg% Phosphatphosphor = 1 mmol/l = 2 mval/l Wahrend des Wachstums

Knochen bei der Verkalkung ausgefällt wirkt als Katalysator bei der Blutgerinnung beeinflußt die Permeabilität der Zellmembranen reguliert die Nervenerregbarkeit der Skelettmuskulatur und des Herzmuskels und spielt auch bei der zentralnervösen Reaktion eine Rolle

Das diffusible nicht ionisierte Calcium existiert als wenig dissoziiertes Citrat (REIFENSTEIN ALBRIGHT und WELLS (12)) vielleicht auch als $Ca_3(PO_4)_2$ (MCLEAN (13)) und $CaCO_3$ (GREENWALD (14) HARNAPP (15) KLINKE und SCHILLERT (16)) Es scheint biologisch keine Rolle zu spielen durch die Nieren kann es im Gegensatz zum nicht diffusiblen ebenso wie das ionisierte Calcium ausgeschieden werden

Der Anteil des nicht diffusiblen oder nicht ultrafiltrierbaren Calciums im Plasma beträgt 45—55% des Gesamtplasmacalciums Es ist nahezu vollständig an Eiweiß gebunden wobei etwa 0 84 mg Calcium an 1 g Eiweiß gebunden werden MCLEAN und HASTINGS haben ein Nomogramm (Abb 211) entwickelt das bei normaler Wasserstoffionenkonzentration des Blutes gestattet aus dem Gesamteiweiß und dem Gesamtcalciumgehalt des Serums oder Plasmas den Anteil des ionisierten Calciums zu bestimmen Die *Calcium Eiweißverbindung* die nicht als solche ausgeschieden werden kann erfüllt wahrscheinlich eine *Notfallsfunktion* indem aus ihr gegebenenfalls Calcium abgespalten wird (Tab 115)

Tabelle 115 *Verteilung der verschiedenen Zustandsformen des Calciums im Plasma*
Angabe in Prozenten des gesamten Calciums im Plasma

Diffusibles Calcium		Nicht diffusibles Calcium
nicht ionisiert	ionisiert	
5	45	50

Die Art der Bindung des Calciums an die Serumproteine ist noch nicht vollständig geklärt Es ist aber sehr wahrscheinlich daß das *Serumeiweiß* in der Lage ist Calciumionen reversibel zu binden was für die Stoffwechselvorgänge von größter Bedeutung sein dürfte

Die eiweißarmen Flüssigkeiten des Organismus zeigen eine geringere Konzentration des Gesamtcalciums als das Serum die Calciumkonzentration der Lymphe der Ödemflüssigkeit des Stauungsascites entspricht etwa der Konzentration des diffusiblen Calciums im Serum Eine Ausnahme kann der Liquor zeigen der praktisch eiweißfrei ist und nur diffusibles Calcium enthält dessen Calciumkonzentration meist etwa 5 mg% beträgt aber auch der des Gesamtcalciums des Serums gleich sein kann Auffallenderweise beeinflußt das Parathormon den Calciumgehalt des Liquors nur sehr geringfügig (BEST und TAYLOR (3a) UEHLINGER (29a))

Das nicht im Skelett fixierte Calcium verteilt sich bei einem 70 kg schweren Erwachsenen etwa wie folgt

Plasma

3 5 l enthalten 350 mg Calcium
(5% des Körpergewichts) (Calciumkonzentration 10 mg%)

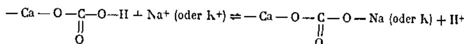
Interstitielle Flüssigkeit

10 5 l enthalten 525 mg Calcium
(15% des Körpergewichts) (Calciumkonzentration 5 mg%)

Gesamte extracelluläre Flüssigkeit 875 mg Calcium

charakteristische Festigkeit, sondern dienen offenbar auch als Reservoire dieser Basen, die im Bedarfsfall zur Verfügung stehen

Die Bindung des Natriums bzw Kaliums an den Carbonat Apatit scheint in der Form zu erfolgen, daß das Carbonat des $Ca_9(PO_4)_6$ Ca CO_3 nicht als Carbonat, sondern als Bicarbonat (HCO_3) existiert und das H^+ Ion gegen Na^+ bzw K^+ ausgetauscht werden kann



Die Bedeutung dieser *Austauscherfunktion* des *Carbonatapatits* liegt darin, daß hier eine wesentliche und sehr wirksame Funktion in der *Regulierung des Säure Basen Haushaltes* erfüllt wird Tatsächlich ließ sich zeigen, daß sich in 1 kg frischen normalen Rattenknochen 152 mval Natrium und 26 mval Kalium über die in der extra und intracellularen Flüssigkeit enthaltenen Natrium und Kaliummengen hinaus fanden und daß nach Herbeiführen einer Acidose sich nur noch 42 mval Natrium und 11 mval Kalium als Überschuß in 1 kg frischen Knochen nachweisen ließen (Bergström und Wallace (27), Wehmann und Mitarbeiter (28)) Die außerhalb des Knochens in den Gewebszellen vorhandenen Phosphatverbindungen (etwa 20% des Gesamtphosphors) erfüllen hier wichtige Aufgaben Als Phosphorproteine, Phosphorlipoide (Lecithin) und als Nucleoproteine bilden sie einen wesentlichen Bestandteil der Zellstruktur Das Orthophosphat ist für den Kohlenhydratabbau notwendig, der ohne Bildung des Glucose 6 phosphates nicht vor sich geht Das Adenosintriphosphat bzw die „energiereichen" Phosphatverbindungen spielen eine wichtige Rolle bei zahlreichen energieliefernden Prozessen (S 93)

Schließlich sei daran erinnert, daß die Phosphorsäure in gewissen Coenzymen enthalten ist und daß das Gemisch ihrer ein und zweibasischen Alkalisalze eine wichtige Puffersubstanz im Blut und besonders im Harn darstellt

Phosphaturie

Unter *Phosphaturie* versteht man die Entleerung eines alkalischen oder neutralen milchig trüben Harnes oder die Trübung des frisch gelassenen Harnes, wenn diese Trübung durch Calciumphosphate, Calciumcarbonat und Magnesiumphosphat bedingt ist Selten ist das pH des Harnes kleiner als 7 Bei pH 6,1 gehen die obengenannten *Salze in Lösung*

Wesentlich für die *echte Phosphaturie* ist also die *alkalische Reaktion des Harnes*, nicht die Ausscheidung der Calciumsalze Wenn wir unter pathologischen Bedingungen (z B Hyperparathyreoidismus) vermehrte Calcium und Phosphat Ausscheidung sehen, so tritt hier meist eine Nephrocalcinosis oder eine Nephrolithiasis aber keine „Phosphaturie" auf während umgekehrt bei der Phosphaturie nur selten Steinbildung beobachtet wird Die „Phosphaturie" stellt demnach keine Störung des Calcium und Phosphatstoffwechsels dar, sondern eine veränderte Nierensecretion Die Niere produziert einen neutralen oder alkalischen Harn Deshalb sehen wir die Phosphaturie physiologischerweise bei alkalischer Kost (reichliche Zufuhr von Früchten und Gemüsen), oder bei Pflanzenfressern (Kaninchen) Bei der Alkalitherapie bei Ulcuskranken mit Erbrechen und dadurch bedingtem Säureverlust und bei Hyperventilation wird ebenfalls alkalischer oder neutraler Harn ausge

Knochen bei der Verkalkung ausgefällt, wirkt als Katalysator bei der Blutgerinnung, beeinflußt die „Permeabilität" der Zellmembranen, reguliert die Nervenerregbarkeit der Skelettmuskulatur und des Herzmuskels und spielt auch bei der zentralnervösen Reaktion eine Rolle

Das diffusible, nicht ionisierte Calcium existiert als wenig dissoziiertes Citrat, (REIFENSTEIN, ALBRIGHT und WELLS (12)) vielleicht auch als $Ca_3(PO_4)_2$ (MCLEAN (13)) und $CaCO_3$ (GREENWALD (14), HARNAPP (15), KLINKE und SCHILLERT (16)) Es scheint biologisch keine Rolle zu spielen, durch die Nieren kann es im Gegensatz zum nicht diffusiblen ebenso wie das ionisierte Calcium ausgeschieden werden

Der Anteil des nicht diffusiblen oder nicht ultrafiltrierbaren Calciums im Plasma beträgt 45—55% des Gesamtplasmacalciums Es ist nahezu vollständig an Eiweiß gebunden, wobei etwa 0 84 mg Calcium an 1 g Eiweiß gebunden werden MCLEAN und HASTINGS haben ein Nomogramm (Abb 211) entwickelt das bei normaler Wasserstoffionenkonzentration des Blutes gestattet, aus dem Gesamteiweiß und dem Gesamtcalciumgehalt des Serums oder Plasmas den Anteil des ionisierten Calciums zu bestimmen Die *Calcium Eiweißverbindung*, die nicht als solche ausgeschieden werden kann, erfüllt wahrscheinlich eine *Notfallsfunktion*, indem aus ihr gegebenenfalls Calcium abgespalten wird (Tab 115)

Tabelle 115 *Verteilung der verschiedenen Zustandsformen des Calciums im Plasma*
Angabe in Prozenten des gesamten Calciums im Plasma

Diffusibles Calcium		Nicht diffusibles Calcium
nicht ionisiert	ionisiert	
5	45	50

Die Art der Bindung des Calciums an die Serumproteine ist noch nicht vollständig geklärt Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß das *Serumeiweiß* in der Lage ist, Calciumionen reversibel zu binden, was für die Stoffwechselvorgänge von großter Bedeutung sein dürfte

Die eiweißarmen Flüssigkeiten des Organismus zeigen eine geringere Konzentration des Gesamtcalciums als das Serum, die Calciumkonzentration der Lymphe, der Ödemflüssigkeit, des Stauungsascites entspricht etwa der Konzentration des diffusiblen Calciums im Serum Eine Ausnahme kann der Liquor zeigen, der praktisch eiweißfrei ist und nur diffusibles Calcium enthält, dessen Calciumkonzentration meist etwa 5 mg% beträgt, aber auch der des Gesamtcalciums des Serums gleich sein kann Auffallenderweise beeinflußt das Parathormon den Calciumgehalt des Liquors nur sehr geringfügig (BEST und TAYLOR (3a) UEHLINGER (29a))

Das nicht im Skelett fixierte Calcium verteilt sich bei einem 70 kg schweren Erwachsenen etwa wie folgt

Plasma

3 5 l enthalten (5% des Körpergewichts) (Calciumkonzentration 10 mg%)	350 mg Calcium
Interstitielle Flüssigkeit	
10,5 l enthalten (15% des Körpergewichts) (Calciumkonzentration 5 mg%)	525 mg Calcium
Gesamte extracelluläre Flüssigkeit	875 mg Calcium

Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels

Die Regulation des Calciumstoffwechels ist von mehreren Faktoren abhängig ist dabei zu unterscheiden zwischen den chemischen Einflussen, wie sie durch Zusammensetzung des Blutes bzw der extracellularen Flussigkeit gegeben sind, vor allem die Zustandsform des Calciums und dadurch nur mittelbar und in geringe Maße den Calciumstoffwechsel beeinflussen und jenen, die die Calciumbilanz be flussen Im einzelnen sind sie nicht leicht gegeneinander abzugrenzen, da auch bilanzregulierenden Einflusse unter Umstanden dadurch wirksam werden, daß die Zustandsform des Calciums ändern

Blutcalcium und Blutzusammensetzung

Die *Zustandsform des Calciums im Plasma ist abhängig von*

den Proteinen des Plasmas,
der Konzentration der Phosphat- und anderen Anionen des Plasmas und
dem Saure-Basen-Gleichgewicht, d h dem pH des Blutes

Diese Faktoren bestimmen weitgehend die Ionisation des Blutcalciums und da seine Wirkung im Organismus

Da ein Teil des Calciums im Blutplasma an *Eiweiß gebunden vorkommt* (et 0,84 mg Calcium auf 1,0 g Eiweiß) (BEST und TAYLOR (3a)), andererseits nur ionisierte Anteil des Plasmacalciums biologisch wirksam ist, so ist die Bestimmu des Gesamtcalciums des Serums nur von bedingtem Wert

Beispielsweise ist eine Hypocalcamie bei gleichzeitig bestehender Hypoproteinär gegebenenfalls bedeutungslos, da die verminderte Konzentration des Gesamtcalciu gehaltes des Serums allein durch den an die Proteine gebundenen Calciumanteil b dingt sein kann Deshalb sehen wir bei der Nephrose äußerst selten eine Tetanie, hier die Konzentration des ionisierten Calciums wahrscheinlich normal und nur der Eiweiß gebundene Anteil vermindert ist (KLINKE (33), EMERSON und BECKMA [illegible] Hyperproteinamie einhe [illegible] it mit vermehrter Calciu Ausscheidung im Harn [illegible] nisierte diffusible Calciu anteil des Serums nicht vermehrt sein muß (HARREL und FISCHER (35))

Schließlich konnen wir einen „normalen" Calciumgehalt des Serums bestimme bei dem doch klinisch Zeichen einer Hypo- oder Hypercalcamie bestehen, weil ei gleichzeitig bestehende Hyper oder Hypoproteinämie das Bild verschleiert

Fur die Berechnung der Menge des ionisierten Calciums im Serum oder Plasma a der [illegible] Menge des Gesamteiweiß- und *Gesamtcalciumgehalt* des S[illegible] und [illegible] die mit seiner Hilfe [illegible] *dann zutreffen*, wenn normale Bedingungen vorliegen Unter pathologischen ve haltnissen, die von besonderem Interesse sind, sollen die Werte unzuverlassig werde (SARTORI (100))

Die Veranderung der Konzentration der HPO_4 oder der HCO_3^- Ionen im Plasm fuhrt zu einer Anderung des Anteils des ionisierten Calciums des Blutplasmas Au

di und trivalentes Ion vorliegt, das Molekulargewicht also nicht eindeutig ist, erfolgt die Angabe der Ergebnisse seiner Bestimmung als Phosphor, bestimmt wurde aber meist Phosphat, so daß die genaue Bezeichnung „Phosphatphosphor" lauten müßte

Die normale Nahrung eines Tages enthält im allgemeinen 1,5—2 g Phosphor, eine völlig ausreichende Menge, die etwa das Doppelte der üblichen Calciummenge beträgt Die Nahrung enthält sowohl anorganische Salze Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumphosphat, wie organische Phosphorverbindungen; hier ist die Phosphorsäure mit Eiweiß, Fetten und Kohlenhydraten verknüpft

Der Phosphorgehalt verschiedener Nahrungsmittel ist in der Tabelle 116 zusammengestellt

Phosphatresorption

Die *Resorption* des Phosphates im Darm erfolgt im allgemeinen in Form des gut löslichen anorganischen Orthophosphates, wenn die Reaktion im Darmlumen alkalisch geworden und aus den organischen Phosphatverbindungen Orthophosphat durch Phosphatase abgespalten ist

Wesentlich für die Größe der Phosphatresorption ist die Art der aufgenommenen Phosphatverbindungen Ein geringer Teil des organisch gebundenen Phosphates kann bereits durch die Salzsäure des Magens hydrolysiert werden Gelangt unter diesen Umständen anorganisches Phosphat in das alkalische Milieu des Dünndarms, dann bilden sich wenig lösliche Calcium- und Magnesiumphosphate

Meist ist die Phosphorsäure an bestimmte Eiweiße, Lipoide oder Glykoside als Phosphorsäureester gebunden, die unter der Wirkung der Salzsäure nur langsam hydrolysieren, so daß die Verbindungen im Magen praktisch nicht verändert werden Erst die Phosphatase im Darmlumen kann die organischen Phosphatverbindungen spalten Die dadurch freigesetzten anorganischen Phosphate werden leicht resorbiert, da ihr Entstehungsort distal des Bereichs der Calciumresorption liegt und es nicht zur Bildung des sehr schwer löslichen $Ca_3(PO_4)_2$ kommt

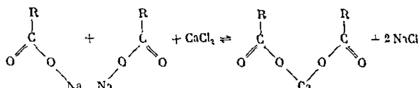
Bestimmte organische Phosphatverbindungen, wie z B das Phytin, hydrolysieren nicht und werden nicht resorbiert, so daß ihr hoher Phosphatgehalt nicht verwertet werden kann Außerdem bilden sie, wie schon erwähnt (S 867), mit Calcium sehr schwer lösliche Calciumverbindungen, so daß sie auch die Calciumresorption beeinträchtigen

Die Salze der anorganischen Verbindung der Phosphorsäure werden nur insoweit im Dünndarm resorbiert, als sie nicht als schwerlösliche Salze des Calciums, Aluminiums, Magnesiums, Bariums oder des Eisens vorliegen (LICHTWITZ und CLEMENT (17)) Trotzdem erfolgt laufend eine Resorption von Phosphaten, weil diese gegenüber dem Calcium im Überschuß vorhanden sind

Wird Calcium nicht in den obersten Dünndarmabschnitten resorbiert und fehlt insbesondere das Vitamin D, so bildet sich in den tieferen Dünndarmabschnitten das sehr schwer lösliche Calciumphosphat, das nicht resorbiert und mit den Faeces ausgeschieden wird Diese Verhältnisse treten z B bei ungenügender Fettverdauung wie bei der Sprue, der Coeliakie, der Pancreasinsuffizienz und bei Gallenblasenfisteln ein Aluminium wird therapeutisch verwandt, wenn die Phosphatresorption vermindert werden soll (SHORR (18), SHORR und CARTER (19)) Die im Dünndarm entstehenden Aluminiumphosphate werden nicht resorbiert, wodurch die Bildung von Phosphatsteinen im Nierenbecken verhindert werden soll

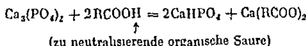
ser Kationen auf kolloidale Formelemente Calcium hat eine *stabilisierende, anti dispergierende* Wirkung auf Kolloide und gleicht die „ungunstigen" dispergierenden Einflusse der einwertigen Kationen besonders wirksam aus Man spricht von einem „*verfestigenden Einfluß*" des Calciums auf Gewebe Diese Wirkung wird durch die Annahme erklart, daß die Zellen normalerweise durch eine Kittsubstanz vom Charakter einer schwachen Saure zusammengehalten werden, die ziemlich unlösliche Calcium salze bildet

Fehlt Calcium in der umgebenden Flussigkeit, so bilden sich „weichere" und wenig resistente Natriumsalze Die *Reaktionen, die im Intercellularraum* und an den Zell oberflachen stattfinden, lassen sich durch folgende schematische Gleichung charakterisieren



Diese Reaktion kann an Pectinaten, Seifen, Phosphatiden und verschiedenen Proteinaten ablaufen (HOBER (12a))

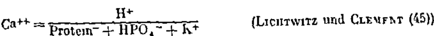
Entsprechend dem amphoteren Charakter des Eiweißes wird bei einer Zunahme der *Wasserstoffionenkonzentration* des Blutes das Eiweiß zunehmend Säure binden und Calcium freigeben das jetzt in der gleichen Weise wie Natrium und Kalium die Säuren des Blutes neutralisiert Außerdem wird im Knochen selbst im Falle einer Acidose *Calciumphosphat* mobilisiert Schematisch läßt sich dieser Vorgang wie folgt formulieren



$$Ca_3(PO_4)_2 + 2RCOOH = 2CaHPO_4 + Ca(RCOO)_2$$

(zu neutralisierende organische Saure)

Die Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration im Blut ist immer mit einer Zunahme der Calciumionen verbunden und umgekehrt Dieser Umstand erklärt eine Reihe von Tatsachen, wie Hypocalcämie bei renaler Acidose ohne Tetanie, schnelle Entwicklung einer Tetanie durch Hyperventilation bei Spasmophilie Andererseits ... Wasserstoffionenkonzentration ... b man die Veränderungen im ... isammenfassend *läßt sich die* Abhangigkeit der Ionisierung des Calciums am besten durch die folgende schematische und naturlich nur annahernd gultige Formel charakterisieren



$$Ca^{++} = \frac{H^+}{Protein^- + HPO_4^{--} + K^+}$$ (LICHTWITZ und CLEMENT (45))

Regulation des Calciumstoffwechsels im Gewebe und in der Zelle

Der Knochen besteht aus einer organischen Matrix, auf der sich die Calciumsalze ...

Der Calciumgehalt des Knochens schwankt zwischen 16,5 und 20,8%, sein Phosphatgehalt zwischen 5,5 und 8,9% (VOGT und TONSAGER (46))

Wenn demnach Glycin, Alanin und Glucose vermehrt filtriert und vermehrt rückresorbiert werden, so wird dadurch die Rückresorption des Phosphates vermindert, bzw. Phosphat vermehrt ausgeschieden (AYER, SCHIESS und PITTS (22)) PITTS und ALEXANDER (23))

Einen ganz wesentlichen Einfluß auf die Phosphatausscheidung übt die Stoffwechsellage aus. Die Acidose bewirkt eine Steigerung der HPO_4 Ausscheidung, da auf diese Weise vermehrt Säurevalenzen (Anionen) ausgeschieden und damit Basen (Natrium, Kalium) eingespart werden können. Durch die vermehrte Ausscheidung saurer Phosphate (BH_2PO_4) (B steht für beliebige Basen) wird die gleiche Baseneinsparung erzielt wie dies durch die NH_4^+ Bildung geschieht, wobei allerdings die NH_4^+ Bildung in der Niere einen quantitativ wirksameren Mechanismus darstellt.

Die für den Zustand der Acidose so wichtige Baseneinsparung wird durch die *Ionenaustauschtheorie* („ionic exchange theory") erklärt, nach der die Tubuluszellen B Ionen rückresorbieren und durch H Ionen ersetzen, die in den Tubuluszellen entstehen. PITTS hat für den Ablauf dieser Reaktionen in der Niere ein einfaches Schema entwickelt, das möglicherweise den Tatsachen entspricht (Abb. 213).

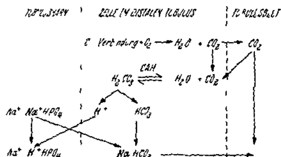


Abb. 213. *Schema der Säuerung des Harnes* nach PITTS. Durch Oxydation entsteht in der Tubuluszelle CO_2, das sich mit H_2O unter der Einwirkung der Carbanhydrase (CAH Kohlensäureanhydrase) in H_2CO_3 umsetzt, die in H^+ und HCO_3^- dissoziiert. Im Schema ist der Austausch der H^+ Ionen gegen Na^+ Ionen des Na_2HPO_4 dargestellt. Wesentlich für den ganzen Vorgang ist das Vorhandensein des Enzyms Carbanhydrase, das eine genügend schnelle Bildung von H_2CO_3 garantiert. Vergleiche auch Abbildung 227.

Bei Nierenkrankheit kann die Phosphatausscheidung wie im Falle der Glomerulonephritis vermindert sein, sie kann aber auch, wie bei tubulären Erkrankungen, infolge verminderter Rückresorption vermehrt sein.

Das Hormon der Nebenschilddrüsen vermindert die Phosphatrückresorption, spielt also bei der Regulation der Phosphatausscheidung mit dem Harn eine wichtige Rolle.

Dihydrotachysterin und Vitamin D wirken im gleichen Sinne, aber deutlich schwächer.

Tab. 117. *Vergleich der Wirkung des Vitamins D, des Dihydrotachysterins und des Parathormons auf die Phosphatausscheidung im Harn und die Calciumresorption im Darm* (ALBRIGHT und REIFENSTEIN)

	Phosphatausscheidung im Harn	Calciumresorption
Vitamin D	+ +	+ + + +
Dihydrotachysterin	+ + +	+ +
Parathormon	+ + + +	+

etwa 20% des Gesamtaustausches Dieser Austausch stellt einen rasch ablaufenden reversiblen Vorgang dar, der sich im stationären Gleichgewicht befindet

Die Rekristallisation ist innerhalb einer gewissen Zeitdauer „irreversibel" und von der Mineralapposition im lebenden Knochen nur dadurch abzugrenzen, daß sie ebenso wie der Ionenaustausch zu keiner Substanzvermehrung der Mineralien oder Formänderung des Knochens führt, sondern nur einen Austausch der Elektrolytindividuen bedeutet, während Apposition und Resorption eine Vermehrung oder Verminderung der Mineralsubstanz im Knochen zur Folge haben Beide bilden einen Bestandteil des Knochenwachstums Das folgende Schema faßt die eben beschriebenen Vorgänge nochmals zusammen (Abb 215)

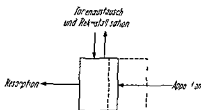


Abb 215 *Mineralstoffwechsel des Knochens*

Schematische Darstellung nach BAUER, CARLSSON und LINDQUIST (51) Resorption und Apposition stellen „irreversible" formändernde Vorgänge am Knochen dar, die Wachstum und Knochenumbau ermöglichen Ionenausstausch und Rekristallisation stellen physikalisch chemische („oberflächenchemische") Vorgänge dar

Die Resorptionsprozesse im Knochen erfolgen nicht nur zum Zwecke der Formänderungen, sondern sie ermöglichen die Homoeostasis der Calciumkonzentration im Blut Dadurch wird das Skelett ein wichtiges passives Reservoir für die Regulierung des Calciumgehaltes des Blutes (ALBRIGHT und REIFENSTEIN (2a))

Die Apposition der Mineralsubstanz im Knochen, „die Verkalkung des Knochens", setzt eine organische Matrix und das Vorhandensein der Phosphatase voraus, ohne die Matrix, die die räumliche Anordnung der Kristalle bestimmt, erfolgt keine physiologische Verkalkung Das gilt sowohl für die Knochenbildung während des Wachstums, als auch für die Knochenheilung (KARCHER (52))

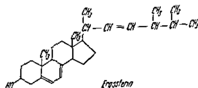
Die Wirkung der Phosphatase bei der „aktiven Verkalkung' wird so erklärt, daß Phosphorsäureester an den freien Oberflächen der Microkristalle adsorbiert werden und dadurch den Kontakt mit den gelösten anorganischen Phosphaten blockieren Die Funktion der Phosphatase soll darin bestehen, diese Ester abzubauen und da durch lokal deblockierend zu wirken, so daß nunmehr die Anlagerung neuen Knochenminerals stattfinden kann (NEUMANN, DI STEFANO und MULRYAN (53))

Bedeutung und Eigenschaften des Vitamins D (antirachitisches Vitamin)

Das Vitamin D ist insofern nicht genau definiert, als es etwa zehn verschiedene Steroidderivate gibt, die, wenn auch in verschiedenem Ausmaß, antirachitische Eigenschaften haben

Die praktisch größte Bedeutung haben das *Vitamin D_2* (*Calciferol*, bestrahltes Hefeergosterin, Viosterol) und *Vitamin D_3* (aktiviertes 7 Dehydrocholesterin), das im Lebertran vorkommt

Calciferol ist mit Ergosterin isomer, besitzt die Bruttoformel $C_{28}H_{43}OH$ und enthält vier Doppelbindungen Ergosterin hat folgende Konstitutionsformel



ist der Phosphorgehalt hoher und betragt etwa 4—6 mg% Man spricht beim Erwachsenen von einer Hypophosphatamie wenn die Phosphorkonzentration kleiner als 2 7 mg% von einer Hyperphosphatamie wenn sie großer als 4 mg% ist Die anorganischen Phosphate des Serums existieren bei pH 7 4 zu 80% als B_2HPO_4 und zu 20% als BH_2PO_4 (B = einwertige Base z B Na oder K) sie sind praktisch vollstandig dissoziiert (HOWARD und HOPKINS (26))

Neben den anorganischen Phosphaten finden wir im Blut den *Lipoidphosphor* (der im Alkohol Ather Extrakt des Blutes bestimmt wird) und die *Esterphosphate* Den *gesamten saureloslichen Phosphor* erhalt man durch Veraschung (oder Saurehydrolyse) des Trichloressigsaurefiltrates Bei der Bestimmung des anorganischen Phosphates wird vorher nicht hydrolysiert Die Differenz zwischen dem gesamten saureloslichen Phosphor und dem anorganischen Phosphor entspricht dem Phosphorgehalt der Esterphosphate (Glucose 1 Glucose 6 Fructose 6 und Fructose 1 Phosphat Triosephosphat Brenztraubensäurephosphat Adenosintriphosphat und andere energiereiche Phosphatverbindungen) Die Esterphosphate finden sich vornehml ch in den Blutkorperchen

Die Konzentration der anorganischen Phosphate im Serum ist in den verschiedenen Altersklassen verschieden sie betragt beim jungen mit Frauenmilch ernährten Saugling 5—6 mg% beim mit Kuhmilch ernahrten jungen Saugling bis zu 8 mg% beim Kleinkind 4—6 mg% und beim Erwachsenen etwa 3—5 mg% Phosphor Nehmen wir einen Hamatokritwert von 50% an so ergibt sich eine annähernde Verteilung der wichtigsten Phosphatfraktionen auf Erythrocyten und Plasma wie sie in der folgenden Tabelle (Tab 118) angegeben ist

Tabelle 118 *Annahernde Verteilung der wichtigsten Phosphatfraktionen auf Erythrocyten und Plasma bei einem Hamatokritwert von 50%* (Angabe in mg% Phosphor)

	Blutzellen	Plasma	Vollblut
Gesamt P	61 9 (47—114)	12 0 (8 18)	37 0
saureloslicher P	44 8	4 0	24 4
anorganischer P	2 6	3 7	3 1
organ scher P	42 4	0 3	21 3
Pyrophosphat P	8 34		4 2
Hexosephosphat P	11 3[illegible]	0 3	5 [illegible]
Glycerophosphat P	22 64		11 4
saureunloslicher P	17 0	8 0	12 5
Lipoid P	16 0 (11—2)	8 0 (5—13)	12 0
Nuclein P	1 0	—	0 5

Im Serum existieren die Phosphate praktisch als Na_2HPO_4 im Knochen finden sie sich als $Ca_3(PO_4)_2$ und als Apatite und in den Zellen der Gewebe als K_2HPO_4 und KH_2PO_4 zusammen mit organischen Phosphatverbindungen

Die Gesamtphosphormenge eines Erwachsenen betragt etwa 650 g davon entfallen auf Knochen und Zahne etwa 500 g mit 1000 g Calcium

Der Quotient $\frac{Ca}{P}$ ist also etwa 2 Aber während nahezu alles Calcium im Organismus namlich 99% im Knochensystem fixiert sind finden sich vom Gesamtphosphor des Organismus nur etwa 75% im Skelett

Außerdem finden wir Magnesium Natrium und Kaliumsalze im Knochen diese Mineralien die als Microkristalle abgelagert sind geben nicht nur dem Knochen seine

Im Blut wurden sehr wechselnde Vitamin D Konzentrationen nachgewiesen etwa 60—160 I E in 100 cm³ Blut Bei rachitischen Kindern soll der Vitamin D Gehalt des Blutes *deutlich vermindert sein* Da das Vitamin rasch umgesetzt wird, tritt schnell eine Verarmung des Organismus an Vitamin D ein, wenn die Zufuhr aussetzt Nur bei Zufuhr sehr großer Vitaminmengen kann der Organismus des Menschen Vitamin D speichern Die Hauptspeicherstatten sind Haut, Leber und Gehirn Normalerweise findet sich in den menschlichen Organen so wenig Vitamin D, daß man *nicht von einer Speicherung sprechen kann* (GRAB (82))

Die einzige naturliche Quelle fur Vitamin D ist die Fischleber, die sehr große Mengen erhalt *Woher diese Mengen kommen, ist unbekannt*

Wirkung des Vitamins D auf den Calcium und Phosphatstoffwechsel

Die Wirkung des Vitamins D auf die Stoffwechselprozesse im Organismus beruht auf seiner regulierenden Wirkung auf den Calcium und Phosphatgehalt der Korperflussigkeit Fehlt Vitamin D, so ist die Calcium und Phosphatkonzentration des Blutes der Ausdruck der zugefuhrten bzw resorbierten Menge dieser beiden Elemente Das Verhaltnis zwischen Calcium und Phosphat spielt in der vitamin D freien, rachitogenen ' Kost eine wichtige Rolle, indem hohe Calcium und niedrige Phosphatzufuhr zu einem niedrigen Phosphatgehalt des Blutes fuhren und umgekehrt Sowohl die absolut zugefuhrte Menge, wie das Verhaltnis des Calciums zum Phosphat in dieser Menge bestimmen unter diesen Umstanden den Calcium und Phosphatgehalt der Korperflussigkeiten Sind aber adaquate Mengen Vitamin D vorhanden, so werden die Calcium und Phosphatkonzentrationen des Serums unabhängig von der Art der gewahlten Diat normal

Weiter spielt bei der Entwicklung der *Rachitis* (wie auch der Tetanie) das Saure Basen *Gleichgewicht eine gewisse* Rolle Die Rachitis ist mit einer *„acidotischen'*, die *Tetanie* mit einer *„alkalotischen ' Stoffwechselrichtung* verknupft, wie aus Harnuntersuchungen hervorgeht, im Blut ist keine eindeutige Veranderung des Saure Basen Gleichgewichtes nachweisbar

Die Vitamin D Wirkung auf den Calcium und Phosphatstoffwechsel ist vor allem *mit der Resorption dieser Elemente im Darm verknupft* Fehlt das Vitamin D in der Nahrung, d h entwickelt sich eine Rachitis, so verschwindet das Calcium im Harn die mit dem Stuhl ausgeschiedene Calciummenge wachst und die Calciumretention wird sehr gering, bei niedriger Calciumzufuhr kann die Calciumausscheidung mit dem Stuhl die Zufuhr ubertreffen

Eine ähnliche Verminderung der *Retention beobachten wir beim Phosphat*, dessen A[illegible] im Harn im Gegensatz zur Calciumausscheidung, vermehrt wird Wird

[illegible]

Blut wie die *Calciumbilanz normal werden* (Es laßt sich also sagen, daß [illegible] Wirkung des Vitamins D die Calciumresorption im Dunndarm sich umgekehrt wie die Calciumruckresorption in der Niere zu verhalten scheint, das erscheint deshalb bemerkenswert, weil man aus Beobachtungen ZWEYMULLERS (84) uber das *Verhalten von* Natrium und K [illegible] [illegible] Kindern mit *Nephrose* den [illegible] h ebenso verhalt [illegible]

schieden und es kann zum Ausfallen der Phosphate kommen Fur die echte Phosphaturie ist aber entscheidend daß diese Ursachen entfallen und es sich um ein sog *Anfallsleiden* (THANNHAUSER (26a)) handelt

LICHTWITZ (29) hat dieses Leiden damit erklart daß die Niere zeitweise die Fähigkeit verloren hat einen sauren Harn zu bereiten Es erscheint richtiger zu sagen daß die Niere unter bestimmten Bedingungen einen alkalischen oder neutralen Harn bildet (vergleichsweise konnte man sonst von einem Muskel in kontrahiertem Zustande sagen daß er zeitweise die Fahigkeit verloren hätte zu erschlaffen) Bedingungen dieser Art sind bekannt und beschrieben worden Splanchnicus Durchschneidung ändert die Reaktion des Harnes (RHODE und ELLINGER (30)) voruber gehende Abklemmung beider Aa carot comm beim Hund laßt den Harn neutral oder alkalisch werden (HUNGERLAND (31)) Arterenolinjektion ruft die gleichen Veranderungen hervor (RILLING (32))

Es ist auch daran gedacht worden daß eine anfallsweise auftretende Hyperventilation oder Hyperacidität psychogener Genese die Ursache einer Phosphaturie bilden konne

In diesem Fall wurde eine vorubergehende Alkalose des Blutes die Bildung eines alkalischen oder neutralen Harnes veranlassen (ZOLLNER (98)) Beweise fur diese Annahmen liegen bisher nicht vor eine sorgfaltige und gleichzeitige Bestimmung der Wassserstoffionenkonzentration des Blutes und des Harnes die wahrend des Anfalls durchgefuhrt wurde konnte die Frage klaren

Es ist verstandlich wenn auf die Dauer die wiederholte Ausscheidung eines alkalischen Harnes die unabhangig von der Stoffwechsellage zu erfolgen scheint zu einem Basenmangel fuhrt so daß die bei der Phosphaturie ebenfalls beobachtete vermehrte NH_4^+ und Ca^{++} Ausscheidung als ein Kompensationsvorgang aufzufassen ist wie wir ihn von der Acidose her kennen (LICHTWITZ (29))

Die eingehenden Untersuchungen von LICHTWITZ haben es weiter wahrscheinlich gemacht daß abgesehen von den eben geschilderten Storungen auch eine Storung in der Ausscheidung der Schutzkolloide eintritt kenntlich an dem eigentumlichen Hautchen das sich auf der Oberflache des Harnes des Patienten mit Phosphaturie bildet Diese Annahme ist deshalb wahrscheinlich weil im Harn häufig eine übersattigte Losung vorzuliegen scheint die durch ein Kolloid stabilisiert wird

Die echte Phosphaturie ist deshalb als eine Erkrankung anzusehen die durch anfallsweise Ausscheidung eines neutralen oder alkalischen Harnes und vorzeitige Gerinnung des Schutzkolloides charakterisiert ist

Die Patienten mit anfallsweiser Phosphaturie sind in der Regel *vasomotorisch stigmatisierte Individuen* die uber Magen und Kopfschmerzen Schlaflosigkeit Mudigkeit und Neigung zu depressiven Zustanden klagen Gelegentlich wird auch uber kolikartige Schmerzen (ahnlich Steinschmerzen) im Verlauf des Ureters geklagt

Die *Therapie* der Erkrankung ist schwierig Der Versuch eine Sauerung des Harnes zu erreichen ist von zweifelhaftem Erfolg und stellt eine weitere Belastung des Stoffwechsels dar besser ist eine calciumarme Kost zu empfehlen die Patienten wahlen selbst oft eine alkalisierende Kost und fuhlen sich dabei wohler Es ist deshalb mehr darauf zu achten daß man die neurovegetativen Symptome behandelt um eine Besserung zu erreichen

retention gewährleistet, so daß normales Wachstum und normale Mineralisierung der Zähne gewährleistet sind

Reife Säuglinge können mit der täglichen Zufuhr von Mengen auskommen, die, verglichen mit den therapeutisch verwandten Dosen, außerordentlich klein erscheinen

Es genügt anscheinend die tägliche Zufuhr von etwa 100 I E, um die Entwicklung einer Rachitis zu verhindern

Das Kind im Alter von 1—15 Jahren braucht etwa 300—400 I E täglich doch liegen hierüber nicht die gleichen ausführlichen Untersuchungen vor wie für das Säuglingsalter Der Bedarf des Erwachsenen ist noch nicht bekannt In jedem Falle ist es empfehlenswert, Müttern in der Schwangerschaft und in der Stillperiode wegen des erhöhten Calciumbedarfs neben vermehrter Calcium und Phosphatzufuhr täglich etwa 800 I E Vitamin D zu geben (Die Wirksamkeit des Vitamins D wird in internationalen Einheiten (= I E) angegeben Die I E ist gleich der U S P in U S A, die die I E der League of Nations Health Organization in die United States Pharmacopeia übernommen hat)

0 000025 mg = 0 025 γ kristallisiertes Vitamin D_2 = 1 I E
1 mg Vitamin D_2 = 40000 I E

Die meisten Präparate sind so eingestellt, daß sie 0,5 mg = 20000 I E Vitamin D_2 in 1 cm^3 enthalten Da 1 cm^3 der öligen Lösung 25, der alkoholischen Lösung 50 Tropfen enthalten, so sind in einem Tropfen der öligen Lösung 800 I E in einem Tropfen der alkoholischen Lösung 400 I E enthalten

1 Teelöffel (5 cm^3) Lebertran enthält etwa 400—450 I E Vitamin D, 1 l der in üblicher Weise mit Vitamin D angereicherten Milch etwa 400 I E Vitamin D

Vitamin D Gehalt der Nahrung

In der üblichen Nahrung ist nur sehr wenig oder kein Vitamin D enthalten, auch in [illegible] Milch, gewisse Fischarten und [illegible] Vitamin D, so daß es im allge[illegible] vitamin D frei zu betrachten Der übliche Lebertran enthält im allgemeinen 100 I E Vitamin D in 1 g Lebertran Die Pharmakopoen der einzelnen Länder schreiben meist einen bestimmten Mindestgehalt vor

Obwohl sich der Lebertran sowohl in der Behandlung wie auch in der Verhütung der Rachitis durchaus bewährt hat und noch bewährt wird er im allgemeinen nur wenig verwandt da der Vitamin D Gehalt der nicht standardisierten Präparate ungleichmäßig ist und Lebertran wegen seines schlechten Geschmackes von älteren Kindern ungern genommen wird Zudem stehen heute zahlreiche Präparate zur Verfügung, die nicht nur eine genaue Dosierung, sondern unter Umständen auch hohe Dosierungen ermöglichen, wenn dies aus besonderen Gründen indiziert erscheint

Klinik der Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels

Die wichtigsten *Störungen des Calcium und Phosphatstoffwechsels*, denen wir in der Klinik begegnen, sind durch *primäre Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse* oder durch eine *nicht ausreichende Vitamin D-Versorgung* des Organismus bedingt

diese Weise läßt sich beim Tier experimentell durch intravenöse Gaben von $NaHCO_3$ eine sog. „*Bicarbonattetanie*" auslösen. Der Anstieg der HCO_3^--Konzentration des Blutes bedingt eine Verminderung der Calciumionenkonzentration und dadurch das Auftreten von muskulärer Übererregbarkeit, bzw. Krämpfen. Beim Menschen läßt sich die Bicarbonattetanie nicht mit der gleichen Sicherheit auslösen wie beim Tier.

Die Injektion einer größeren Menge von gelöstem sekundärem Natriumphosphat (Na_2HPO_4) führt prompt zur „*Phosphattetanie*", wenn es gelingt, durch diese Injektion eine Hyperphosphatämie von etwa 15 mg% Phosphor herbeizuführen. Besteht bei einem Säugling eine latente Spasmophilie, so kann man durch orale Darreichung von Na_2HPO_4 Krämpfe auslösen. Auch hier beruht die Wirkung auf einer Verminderung der Calciumionenkonzentration im Plasma. Eine mathematische Beziehung zwischen dem Calciumionengehalt und dem Phosphatgehalt des Blutes, so wie sie postuliert wurde (FREUDENBERG und GYÖRGY (36), SHOHL (25a)) besteht nicht. Indessen läßt sich nachweisen, daß ein Anstieg der Phosphatkonzentration des Blutes zur Ablagerung des sehr schwer löslichen $Ca_3(PO_4)_2$ im Knochen führt („*Calcifikation*"), wie umgekehrt die Abnahme der Phosphatkonzentration des Blutes zu einer Decalcifikation führt.

So sehen wir beim Hyperparathyreoidismus eine Hypophosphatämie infolge der Phosphatverluste mit dem Harn (ALBRIGHT, BAUER, ROPES und AUB (37)). Die Hypercalcämie wird durch „Mobilisierung" des $Ca_3(PO_4)_2$ des Knochens ermöglicht, was auf die Dauer eine Decalcifikation des Skelettsystems zur Folge hat. Umgekehrt bedingt intravenöse Phosphatzufuhr (GREENBERG (38), MCCALLUM und VOEGTLIN (39)) oder Hypoparathyreoidismus eine Hyperphosphatämie und Ablagerung von $Ca_3(PO_4)_2$, wodurch eine Hypocalcämie und Tetanie auftreten kann. Neben den Vorgängen im Knochen verlaufen regulierende Prozesse in der Niere, wo das Parathormon die Rückresorption der Phosphate hemmt, d. h. eine vermehrte Phosphatausscheidung bewirkt (CRAFORD, OSBORNE, TALBOT und TERRY (40)).

Wenn die eben beschriebenen regulierenden Vorgänge im Knochen nicht mehr ausreichen, wenn die renale Regulation bei bestimmten Formen der Niereninsuffizienz versagt, wenn eine D-Hypervitaminose vorliegt, dann kann es vorkommen, daß Hyperphosphatämie und Hypercalcämie nebeneinander bestehen und im Gewebe Calciumphosphat ausfällt.

Die *neuromuskuläre Erregbarkeit* wird durch die einwertigen *Alkaliionen Kalium, sehr viel weniger durch Natrium* gesteigert und durch die zweiwertigen Erdalkaliionen Calcium und Magnesium herabgesetzt.

Diese Abhängigkeit der Erregbarkeit von der Konzentration dieser Kationen läßt sich formulieren als Funktion eines Quotienten:

$$\text{Neuromuskuläre Erregbarkeit} = f\left(\frac{[K^+]\;[Na^+]}{[Ca^{++}]\;[Mg^{++}]}\right)$$

(Dieser Ausdruck gibt natürlich keine exakte mathematische Funktion wieder (LOEB (41)).)

Jedenfalls kann anscheinend eine Tetanie nicht allein durch eine Hypocalcämie, sondern gleichfalls durch eine verminderte Magnesiumkonzentration (GREENBERT und TUFTS (42)) oder durch eine Hyperkaliämie (DECOURT und BERTHAUX (43)) ausgelöst werden.

Eine besondere Beziehung zwischen Calcium (allgemeiner den Erdalkaliionen) und den einwertigen Natrium- und Kaliumionen beobachten wir bei der Einwirkung die

Weiter konnen sekundar Veranderungen dadurch entstehen daß die Funktionsstorung eines Organs etwa der Nieren eine Storung des Calcium und Phosphathaushaltes herbeifuhren kann indem die Nierenfunktionsstorung einen Hyperparathyreoidismus auslost Hier sind die *Nebenschilddrusen nur ein Glied in der Kette der Storung* der chemischen Regulation die den Calcium und Phosphatstoffwechsel betrifft Aber diese Storungen mussen nicht immer mit einer Funktionsstorung der Nebenschilddrusen verbunden sein sondern wir konnen gerade bei den Storungen der chemischen Regulation beobachten wie bei normaler Hormonproduktion das Erfolgsorgan nicht anspricht (*Pseudoendokrinopathie*) (FANCONI (7a))

Schließlich kennen wir Skelettkrankheiten (Ostitis deformans Polyostotische fibrose Dysplasie, Marmorknochenkrankheit Fragilitas ossium usw) oder die Calcinosis universalis bei denen nicht eigentlich eine Storung des Stoffwechsels des Calciums und des Phosphates nachweisbar ist, hier scheint die Storung des Stoffwechsels in einem anderen Bereich zu liegen und der pathologisch veranderte Calcium und Phosphatgehalt der betreffenden Gewebe ist nur Folge oder Ausdruck einer anderweitigen Stoffwechselstorung Die meist unbekannten Ursachen dieser Zustande werden durch einen Torpor oder eine Aviditat des Gewebes, erklart

Hyperparathyreoidismus

Hypersecretion des Parathormons wurde bei *Adenomen* und bei diffuser *Hyperplasie* oder *Hypertrophie* der Nebenschilddrusen beobachtet Neben diesem primaren Hyperparathyreoidismus sehen wir eine sekundare Hyperplasie der Nebenschilddrusen meist bei der chronischen Glomerulonephritis oder anderen Nierenkrankheiten auftreten wodurch das Bild der renalen Rachitis entstehen kann, eine Hyperplasie kann ebenso bei der echten Rachitis und der Osteomalacie schließlich auch bei seniler Osteoporose multiplem Myelom Knochenmetastasen maligner Geschwulste *Osteogenesis imperfecta chronisch hypertrophierender Arthritis* Acromegalie und der Marmorknochenkrankheit auftreten

In den meisten Fallen (z B Nierenkrankheiten Rachitis Osteomalacie) handelt es sich um eine sogenannte kompensatorische besser gesagt eine *reaktive Hyperplasie* und weniger um eine Hyperfunktion

Der *primare Hyperparathyreoidismus* ist die Funktionsstorung die die *Ostitis fibrosa cystica generalisata* die von Recklinghausensche Krankheit entstehen laßt

Das Wesentliche dieser Erkrankung die vor allem Frauen (70% aller Falle) befallt besteht in der vermehrten Ausschuttung von Parathormon Aus diesem Grunde sollte der Ausdruck Hyperparathyreoidismus zur Benennung dieses Krankheitsbildes verwandt werden zumal die Knochenveranderungen unter Umstanden auch ohne Hyperparathyreoidismus beobachtet werden konnen

... Parathormons ist *entweder* durch Adenome (in 86% der ... trophie (in 14% der Falle) der ... lasmen so ist in 90% der Falle ... *agewebe wurde in der Schild*druse dem Thymus und retrosternal im Mediastinum gefunden

Das Gewicht des Gesamtparenchyms der in der Regel vier Nebenschilddrusen wird mit 0 10—0 14 g angegeben es kann im Falle der Hyperplasie bis zu etwa 19 g (d h mehr als das Hundertfache des Normalgewichtes der Drusen) betragen Adenome

Wie schon erwähnt finden sich im Knochen erhebliche Natrium und Kaliumreserven, deren Menge 20—60 g Natrium im Gesamtskelett des Erwachsenen betragen soll Die Bindung erfolgt wahrscheinlich an den Carbonatapatit (S 865) (BERGSTROM und BERGERON (47), SHOHL (25a), EDELMAN und Mitarbeiter (48)) Beim Morbus Addison findet sich in der extracellulären Flüssigkeit eine Hyponatriämie, während das *Knochengewebe*, das nur eine besondere Form des Bindegewebes darstellt (*, appendice du tissu conjunctif* ') (LICHTWITZ (45)) *einen stark* vermehrten Natriumgehalt zeigt Beim Addisonkranken verhält sich die Natriumverteilung so, als ob der Natriummangel der extracellularen Flüssigkeit (des Interstitiums) sowohl durch Natriumbindung im Knochengewebe wie auch durch Natriumausscheidung durch die Niere entstanden wäre Dieser Befund läßt daran denken daß das „im Knochen" abgelagerte Natrium nicht an den Carbonatapatit sondern an die Eiweißkörper der organischen Matrix gebunden ist so wie man etwa im Verlauf des Ödemstadiums der Nephrose eine intracelluläre Natriumbindung vermuten kann (HUNGERLAND (49))

Knochenbildung und Mineralstoffwechsel im Knochen

Der Mineralstoffwechsel im Knochengewebe setzt sich aus einer Reihe von Vorgängen zusammen die erst erfaßt werden konnten nachdem die Methode der Markierung mit radioaktiven Isotopen es ermöglichte, das individuelle Schicksal eines bestimmten Stoffes im Organismus zu verfolgen, was mit den herkömmlichen chemisch analytischen Methoden unmöglich war Bei den Untersuchungen, die mit den Isotopen ^{32}P und ^{45}Ca durchgeführt wurden (HEVESY (11a)), zeigte sich ein so ungewöhnlich rascher Anstieg der spezifischen Aktivität im Knochen, daß rechnerisch daraus hätte gefolgert werden müssen daß in 24 Stunden 10—20% der vorhandenen Mineralsubstanzen durch neue ersetzt wurden Eine solche Umsatzgeschwindigkeit ist nicht möglich Die weiteren Untersuchungen haben die rapide Aufnahme in der Anfangsphase durch oberflächenchemischen Ionenaustausch erklärt und wir müssen deshalb im Mineralstoffwechsel des Knochens folgende Einzelvorgänge unterscheiden (WOJTA (50))

Die *„vitale Neubildung* von Mineralsubstanz (*Apposition*) findet beim Wachstum und Umbau des Knochens statt Der *„vitale" Abbau* von Mineralsubstanz (*Resorption*) ist eine Voraussetzung für das Wachstum und für Form und Strukturveränderungen des Knochens Apposition und Resorption sind für eine gewisse Zeitspanne irreversible Prozesse, die mehr oder weniger unabhängig voneinander verlaufen bzw sie erfolgen in einem Zeitabstand, der der Lebensdauer des entsprechenden Gewebes entspricht *Sie bedeuten Änderung der Form des Skelettknochens* (BAUER CARLSSON und LINDQUIST (51))

Beim Ionenaustausch an den Grenzflächen der mineralischen Mikrokristalle handelt es sich um einen physikalisch chemischen Prozeß, einen „oberflächenchemischen Vorgang", der sich zwischen der festen Phase, d h den Oberflächen der Mikrokristalle und der flüssigen Phase, d h den im Plasma und Lymphe gelösten Elektrolyten der Knochenmineralien abspielt

Bei der *Rekristallisation* werden die Kristalle der tieferen Mikrokristallschichten gelöst und durch Auskristallisation aus der umgebenden Lösung ersetzt Dieser Prozeß ist eine praktisch schwer abzugrenzende Störung des reinen Ionenaustausches an den Grenzflächen

Der isoionische Austausch des Phosphates und des Calciums des Knochens beträgt

Die Veränderungen, die wir in den übrigen Geweben sehen, sind entweder durch die unmittelbare Einwirkung des Parathormons auf das Gewebe oder durch ausfallendes $Ca_3(PO_4)_2$ bedingt, oder sie sind schließlich Folgezustände dieser $Ca_3(PO_4)_2$-Ablagerung. Bei der akuten Form des Hyperparathyreoidismus finden sich degenerative Veränderungen der Tubulusepithelien der Niere, im Herzmuskel und in der Magenschleimhaut; Calciumablagerungen („*Kalkmetastasen*") finden sich in der Lunge und in den Arterienwänden.



Abb. 218. *Osteodystrophia fibrosa generalisata* (Engel von Recklinghausensche Krankheit). 47jährige Frau. Rippe. Fortgeschrittener Abbau des Knochens bei weitgehender Fibrose des Markes. Herdförmige Haemosiderinablagerungen sind hier tiefschwarz dargestellt. Oben im Bild eine Cyste mit fibröser Wandauskleidung. Färbung Haematoxylin-Eosin, Vergrößerung 63fach.

Die schwersten Veränderungen außerhalb des Knochensystems finden sich in den Nieren (etwa 50% aller Fälle): Nephrolithiasis ($Ca_3(PO_4)_2$-Steine), Pyelonephritis, Calciumablagerungen im Lumen der Tubuli und im peritubulären und interstitiellen Gewebe, mit interstitieller Fibrose und Schrumpfung. In seltenen Fällen wurde eine Kompression des Rückenmarks infolge Zusammenbruches eines entkalkten Wirbels beobachtet.

Die Skelettveränderungen kündigen sich durch manchmal nicht richtig gedeutete Symptome an: Schmerzen, die sehr heftig sein können, die in den Knochen, Gelenken oder in der Wirbelsäule lokalisiert werden (Fehldiagnose: Arthritis), auffallende Weichheit der Knochen, Knochentumoren, Deformierungen (Kyphose), Spontanfrakturen, Watschelgang und Hinken. Manchmal erscheint als erste Veränderung ein Riesenzellentumor des Kieferknochens. Im allgemeinen ist der Umfang der Knochenveränderungen eher Ausdruck für die Dauer als für die Schwere der Erkrankung.

Die röntgenologischen Veränderungen sind nur in fortgeschrittenen Stadien eindeutig und dann meist nur an den langen Röhrenknochen zu beobachten, später folgen Veränderungen in den Wirbelkörpern, im Beckenknochen, Schädel, Kiefer-, Rippen-, Hand- und Fußwurzelknochen. Außerdem läßt sich eine allgemeine Kalkverarmung des gesamten Skelettes erkennen, die unabhängig von den lokalisierten Veränderungen besteht.

Die Corticalis der langen Röhrenknochen ist sehr dünn, die Struktur der Trabekel wird im Röntgenbild verwaschen oder die Markhöhle erscheint erheblich erweitert. Einzelne oder mehrere Cysten sind von einer dünnen Knochenschicht umgeben.

Weitere klinische Symptome sind Anorexie und atonische Obstipation, die wahrscheinlich durch die Hypercalcämie bedingt sind. Als Ausdruck einer akuten „Vergiftung" mit Parathormon werden periodisch und anfallsweise auftretende Nausea mit Erbrechen und starken Leibschmerzen gedeutet.

Calciferol ist in Wasser unlöslich, in Öl etwas und in den Fettlösungsmitteln vollständig löslich. Die meisten der übrigen antirachitisch wirksamen Substanzen verdanken ihre Wirkung dem aktivierten 7-Dehydrocholesterin (Vitamin D_3), das sich vom Vitamin D_2 nur durch die andere Form der Seitenkette unterscheidet. Das 7-Dehydrocholesterin stellt das Provitamin dar, das zusammen mit Cholesterin im tierischen Fett enthalten ist. Ultraviolettbestrahlung der Haut, des Gefieders oder des Felles führen zur Aktivierung des 7-Dehydrocholesterins, d. h. zur Bildung von *Vitamin D_3*.

Sowohl Vitamin D_2 als auch Vitamin D_3 wirken stark antirachitisch. Ihre Wirksamkeit ist aber bei verschiedenen Tierarten sehr verschieden.

Schließlich wurden durch Bestrahlung ihrer Provitamine noch die *Vitamine D_4* und *D_5* dargestellt, die sich vom Calciferol nur dadurch unterscheiden, daß bei D_4 und D_5 die Doppelbindung der Seitenkette fehlt und bei D_5 in der Seitenkette eine CH_3-Gruppe durch eine C_2H_5-Gruppe ersetzt ist. Vitamin D_4 und D_5 sind erheblich schwächer wirksam als D_2 und D_3 (Tab. 119).

Tabelle 119. *Relative Wirksamkeit von D-Vitaminen* (nach LANG und RANKE). Vergleichsbasis ist die Wirkung des Ergosterins, die gleich 100 gesetzt wurde. Sie ist bei Ratt und Küken nicht identisch (S. 655).

Vitamin	Provitamin	Relative Wirksamkeit	
		Ratt	Küken
D_2	Ergosterin	100	100
D_3	7-Dehydrocholesterin	131	2500
D_4	22-Dehydroergosterin	10	200
D_5	Dehydrositosterin	3,5	—

Ein Vitamin D_1 als chemisch definierte Verbindung existiert nicht. Eine Mischung von Lumisterin, das erste Produkt nach dem Ergosterin in der photochemischen Reihe, und wahrscheinlich eine steroisomere Form des Ergosterins und Calciferol wurde ursprünglich für das reine Vitamin D gehalten und später unrichtigerweise mit Vitamin D_1 bezeichnet.

Die quantitative Wirkung der qualitativ gleich wirksamen Formen des Vitamins D kann nur durch die Beobachtung ihrer verhütenden oder heilenden Wirkung einer Rachitis nachgewiesen werden. Die Art ihrer Wirkung läßt sich deshalb am deutlichsten an den Folgen des Vitamin-D-Entzuges oder der Wirkung auf das künstlich herbeigeführte Krankheitsbild demonstrieren.

Physiologie des Vitamins D

Vitamin D wird ziemlich rasch im Dünndarm resorbiert, wobei die Galle bzw. die Gallensäuren mitwirken müssen, da nach Unterbindung und Durchschneidung des Ductus choledochus kaum mehr Vitamin D resorbiert wird (HEYMANN (81)).

Nach oraler Darreichung des Vitamins ist eine Resorption von seiner Konzentration und der Art des Lösungsmittels abhängig. Je konzentrierter die Vitaminlösung ist, um so kleiner ist der genutzte Anteil und die Resorption ist um so besser, je feiner verteilt das Vitamin in den Dünndarm gelangt. Bei kleinen Gaben von Vitamin D erscheinen etwa 20% im Stuhl, im Harn Gesunder findet sich kein Vitamin D.

In unkomplizierten Fallen ist die Phosphatkonzentration des Serums niedrig (1 bis 2 5 mg% Phosphor bei Erwachsenen 3 5 mg% bei Sauglingen und Kindern) Die Hypophosphatamie wird weniger regelmaßig angetroffen da die *Phosphatkonzen*

Krankheitsbildes des primaren Hyperparathyreoidismus gegen die sogenannte renale Rachitis oder, renale Osteitis fibrosa generalisata (ALBRIGHT (1a)) schwierig werden (S 897)

Die *Phosphataseaktivitat* des *Serums* ist *vermehrt* und betragt etwa 60 Bodansky Einheiten (normalerweise 6 5—25 Bodansky Einheiten) Die meist geringe Vermehrung der Phosphataseaktivitat steht oft in auffallendem Gegensatz zu den Skelettveranderungen Dies ist wahrscheinlich dadurch bedingt daß die Phosphataseaktivitat Ausdruck der Osteoblastentatigkeit ist die bei der Hyperparathyreose eher gering ist *Im Harn erscheinen unverhaltnismaßig große Calciummengen besonders dann wenn wenig Calcium und Phosphat zugefuhrt werden Unter solchen Umstanden* kann die Calciumausscheidung mit dem Harn die zugefuhrte Calciummenge ubertreffen und kann 70—90% (normalerweise 15%) der Gesamtcalciumausscheidung betragen Der Organismus hat eine negative Calcium und Phosphatbilanz was sehr schnell demonstriert werden kann wenn man mehrere (mindestens drei) Tage *nur wenig Calcium und Phosphat zufuhrt (etwa nur 0 1 g Calcium und 0 4 g Phosphor* taglich) Im Gegensatz zu anderen Zustanden mit einer negativen Calcium und Phosphatbilanz (Rachitis Osteomalacie) erfolgen die Calcium und Phosphatverluste bei dem Hyperparathyreoidismus in charakteristischer Weise vor allem *durch die* Niere und weniger durch den Darm

Der Hyperparathyreoidismus ist eine in der Regel lang dauernde heimtuckische Krankheit Nur selten tritt der Tod schnell ein Remissionen kommen vor Vollstandige Heilung wurde nach chirurgischer Entfernung der Adenome oder des hyperplastischen Gewebes der Nebenschilddruse gesehen

Entsprechend dem Vorherrschen verschiedener klinischer Erscheinungen lassen sich etwa vier *Hauptformen des Hyperparathyreoidismus unterscheiden*

Der klassische Hyperparathyreoidismus (VON RECKLINGHAUSEN) mit Schmerzen *Spontanfrakturen Deformierung* des Skelettes Knochencysten und tumoren und allgemeiner Decalcifizierung

Die *osteoporotische Form* bei der keine besonderen Symptome auftreten und di Decalcifizierung des Knochensystems rontgenologisch praktisch die gleiche ist wie bei der Hyperthyreose der Osteomalacie und der Inaktivitats oder der senilen *Osteoporose*

Die *renale Form* Hier konnen die Skelettveranderungen fehlen oder sehr gering sein, wahrend das Nierensteinleiden die Pyelonephritis die Niereninsuffizienz ganz im Vordergrund stehen Rontgenologisch läßt sich unter Umstanden eine Nephrocalcinose erkennen

... lese Form kaum wohl aber Parathormon ... bestehen in gegeben werden ...
Nausea Erbrechen Prostration, Hamatemesis *Darmblutungen und Durchfallen* Schocksyndrom Niereninsuffizienz

Die Wirkung des Vitamins D auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel ist deshalb nicht leicht zu übersehen, weil eine Reihe von Wirkungen in Konkurrenz treten und reaktive Veränderungen der Nebenschilddrüsen ausgelöst werden.

Das Albrightsche Schema, das FANCONI (83) modifiziert hat, zeigt das vielfache Wechselspiel (Abb. 216).

Das Verschwinden der Calciumausscheidung im Harn bei der Rachitis infolge vermehrten Calciumverluste mit dem Stuhl ist der gleiche Vorgang wie das Verschwinden des Chlorides im Harn bei pylorospastischem Erbrechen oder im Verlauf schwerer Durchfälle. Beide Male wird durch die Nieren kein Calcium bzw. Chlorid ausgeschieden und auf diese Weise Calcium bzw. Chlorid eingespart.

Im Verlauf und als erstes Zeichen der Rachitis beobachten wir einen vermehrten Phosphatasegehalt des Blutes, jenes Enzyms, das immer dann vermehrt erscheint, wenn eine erhöhte Tätigkeit der Osteoblasten vorhanden ist. Vermehrung der Phosphataseaktivität und Schwere der Rachitis gehen etwa parallel.

Die Phosphatasekonzentration bleibt auch dann noch hoch, wenn nach Vitamin D Gaben die Calcium- und Phosphatkonzentration bereits wieder normal geworden sind. Sie ist erst Monate nach der klinischen Heilung der Rachitis normal. Der vermehrte Phosphatasegehalt des Blutes wird als kompensatorische Maßnahme („protective mechanism“) gedeutet.

Vitamin D und Parathormon

Vitamin D und *Parathormon* wirken in verschiedener Weise. Beide Präparate führen zu einem Anstieg der Calciumkonzentration im Blutserum. Das Parathormon wirkt spezifisch auf den Calciumgehalt des Serums und im Falle einer parathyreopriven Tetanie kann es die Phosphatkonzentration des Serums vermindern. Vitamin D bewirkt bei bestehender Rachitis einen Anstieg der erniedrigten Phosphatkonzentration des Serums, nur mit sehr großen Dosen dieses Vitamins kann man einen erhöhten Calciumgehalt des Serums erzielen. Parathormon vermehrt den Calciumgehalt des Serums durch Mobilisierung des Calciums im Knochen. Summarisch kann man den Unterschied zwischen den Wirkungen des Vitamins D und des Parathormons an ihren toxischen Wirkungen deutlich machen. Vitamin D führt eine Hypercalcification, Parathormon eine Decalcification herbei. Die Hypercalcification nach übermäßiger Vitamin D Zufuhr erfolgt indessen so, daß die Epiphyse auf Kosten der Diaphyse verkalkt und sich Kalkablagerungen in den Nierentubuli, den Blutgefäßen, dem Herzen, dem Magen und den Bronchien finden (S. 912).

Die im Verlauf der Rachitis zu beobachtende Hypertrophie der Epithelkörperchen ist anscheinend eine Folge der rachitischen Erkrankung, da sich gezeigt hat, daß Injektionen von Parathormon die Heilung der Rachitis verzögern, die Entfernung der Epithelkörperchen die Entwicklung einer Rachitis schwieriger macht.

Vitamin D Bedarf

Eine Eigentümlichkeit des *Vitamin D Bedarfes* besteht darin, daß verschiedene Altersstufen große Unterschiede in ihrem Vitamin D Bedarf zeigen, daß aber auch innerhalb einer bestimmten Altersgruppe auffallend große *individuelle Unterschiede* im Bedarf bestehen.

Der Bedarf des Säuglings kann bestimmt werden als die Vitamin D-Menge, die bei adäquater Calcium- und Phosphorzufuhr eine ausreichende Calcium- und Phosphat

gehender Niereninsuffizienz vermindert Innerhalb von 24 Stunden fällt die Calcium konzentration des Serums auf normale oder subnormale Werte ab Die Phosphatase aktivität wird erst nach Wochen bis Monaten normal die Skelettveränderungen schwinden, die Cysten bleiben jedoch bestehen, ebenso ändern sich die Kalkablagerungen im Gewebe nicht mehr (z B die Nephrocalcinose)

Eine *postoperative Tetanie* stellt die häufigste Komplikation der operativen Behandlung dar Manchmal sehen wir bei einer Calciumkonzentration von noch 8 mg% *tetanische* Krämpfe auftreten Anscheinend ist die Geschwindigkeit des Abfalles der Calciumkonzentration im Blut ähnlich wie die des Blutzuckers bedeutsam für das Auftreten von Krämpfen Die Behandlung dieser Tetanie besteht zunächst in der *Zufuhr* von *Calciumsalzen*, die auch prophylaktisch erfolgen sollte, insbesondere wenn größere Teile der Nebenschilddrüse entfernt worden sind

Später können Parathormon oder Dihydrotachysterin gegeben werden In der *Periode* der Recalcifizierung des Skelettes ist reichliche Zufuhr von Calciumsalzen (etwa 1—1,5 g Calcium täglich) und von Phosphatverbindungen (etwa 0,75—1 g Phosphor täglich) notwendig Wenn die Knochenveränderungen besonders umfangreich sind, werden zweckmäßigerweise noch 3—5 g Calciumphosphat ($CaHPO_4$) täglich zusätzlich gegeben An Stelle von $CaHPO_4$ können Calciumgluconat oder Calciumlactat verordnet werden Bei Bestehen einer Tetanie oder einer Hypocalcämie sollten Phosphatverbindungen nur sehr vorsichtig gegeben werden

Renal bedingte Störungen des Calcium und Phosphathaushaltes

Beziehungen zwischen schweren chronischen Nierenerkrankungen und Knochenveränderungen sind seit langer Zeit bekannt Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit verschiedenartigen Beobachtungen, mit der Pathogenese und der Deutung dieser Befunde

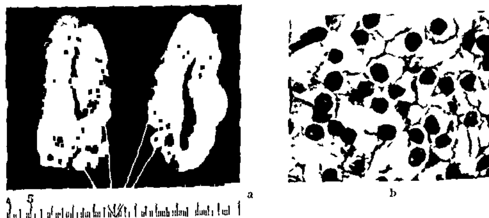


Abb 219 *Sekundäre renal bedingte knotige Epithelkörperchenhyperplasie* Niereninsuffizienz bei chronischer Glomerulonephritis 19jähriger Mann

a Die Epithelkörperchen auf der Rückfläche beider Schilddrüsenlappen sind weitgehend freipräpariert
b Im histologischen Präparat finden sich fast ausschließlich hyperaktive wasserklare Hauptzellen Färbung Haematoxylin Eosin Vergrößerung 1050fach

Abb. 216. *Schema der Wirkung des Vitamins D auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel* (nach FANCONI)

- Vitamin D →
  - Verbesserung der Ca-Resorption im Darm →
    - Erhöhung des Serum-Ca →
      - Hemmung der Nebenschilddrüse →
        - Verminderung* des Harn-P → Erhöhung des Serum-P
        - Hemmung der Osteoklasten →
          - Sklerose der Knochen, besonders der provisorischen Verkalkungszonen des Knorpels
          - Hemmung der Osteoblasten →
            - Verminderung der alkalischen Serumphosphatase
            - Osteoporose der Spongiosa
      - Vermehrung des Harn-Ca
    - Verbesserung der P-Resorption im Darm → Erhöhung des Serum-P → Erniedrigung des Serum-Ca
  - Vermehrung des Harn-P**

* Die Verminderung des Harn-P im Anschluß an Vitamin-D-Gaben erfolgt *nur* bei Bestehen einer Rachitis, weil unter diesen Umständen diese Wirkung auf den Phosphathaushalt überwiegt. Bei einem Patienten mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus führten große Dosen von Vitamin D zu vermehrter Phosphatausscheidung im Harn, d. h. hier (im Schema **) wirkt das Vitamin D ähnlich wie das Parathormon. Diese Wirkung des Vitamins D auf die Phosphatausscheidung im Harn erfolgt unabhängig von seiner Wirkung auf die Calciumresorption im Darm (ALBRIGHT und REIFENSTEIN).

intermediaren Sauren erklärt, wofur aber ein eigentlicher Beweis fehlt *Wesentlich sind* vielleicht auch hier, wie meist, die quantitativen Verhaltnisse und die Zeit Eine sehr geringe Einschrankung der Saure- und Ammoniakausscheidung der Niere kann praktisch nicht nachgewiesen werden, aber sie wird sich im Laufe der Zeit im Stoffwechsel auswirken

Bei der hier vorliegenden „tubularen" Insuffizienz (Abb 220) liegt die Storung im wesentlichen im proximalen Abschnitt des Tubulus, so daß die Ruckresorption der Aminosauren, der Glucose und der Phosphate ungenugend oder aufgehoben ist Die Ursache scheint in einem Mangel oder einer Unwirksamkeit eines spezifischen Enzyms, der Phosphatase, zu liegen (STOWERS und DENT (54), BAAR (55))

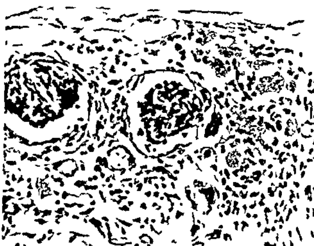
Bei der *„idiopathischen renalen Acidose"* (*Nephrocalcinosis* LIGHTWOOD-ALBRIGHT) *(Insuffizienz des distalen Teiles des Tubulus)* findet sich im Blut eine Hypophosphatamie, eine Hyperchloramie und eine verminderte Alkalireserve, wahrend der ausgeschiedene Harn neutral oder alkalisch ist, kein oder nur wenig Ammoniak, dagegen viel Bicarbonat, enthalt Die bestehende Acidose erklärt sich aus der tubularen Insuffizienz der Niere, die keinen sauren Harn ausscheiden und kein Ammoniak bilden, somit keine Basen einsparen, kann Die Ursache dieser Storung scheint in einem

[illegible] s zuliegen, das die Reaktion

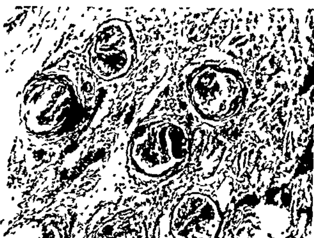
[illegible] en beschriebenen Cystinose

[illegible] distalen Tubulusabschnitt

gesucht werden, obwohl die stark vermehrte *Bicarbonatausscheidung* auch fur dessen



a



b

Abb 220 *Niere bei Cystinspeicherkrankheit* 18 Monate alter Junge

a Ablagerung stark lichtbrechender Cystinkristalle im Interstitium der Rinde *Farbung Haematoxylin Eosin* Vergroßerung 350fach

b Herdformige Verodung von Glomerulumschlingen mit starker bindegewebiger Verdickung der Bowmanschen Kapsel Farbung Haematoxylin Eosin Vergroßerung 168fach

wurden bis zu einem Gewicht von 300 g gesehen. Im Falle der Hyperplasie (nicht bei den Neoplasmen!) besteht eine ungefähre Beziehung zwischen Größe und Funktion

wenn eine gesteigerte Epithelkörperchenaktivität beobachtet wird (z. B. in der Schwangerschaft, bei chronischer Niereninsuffizienz). Die Tumoren sind nicht so gleichmäßig zusammengesetzt, doch kann auch hier nur eine Zellart (Hauptzellen, wasserhelle Zellen, oxyphile Zellen) vorherrschend sein.

Die verschiedensten Skelettveränderungen (allgemeine Demineralisation, lokalisierte Cystenbildung, Verdünnung der Corticalis des Knochens, Frakturen, Deformierungen der Knochen) können vorkommen und im einzelnen in sehr verschieden starkem Ausmaß ausgeprägt sein (Abb. 217).



Abb. 217. *Osteodystrophia fibrosa generalisata* (Engel-von Recklinghausensche Krankheit). 55jährige Frau.

a Oberschenkel mit bindegewebig geheiltem Bruch und zahlreichen Cysten. Originalpräparat der ersten Beschreibung dieses Krankheitsbildes durch ENGEL (1864). (Aus der Sammlung des Pathologischen Institutes der Justus Liebig-Hochschule Gießen.)

b Röntgenbild des gleichen Femurs.

c Sternum mit zahlreichen Cysten.

Histologisch sehen wir eine Vermehrung der Osteoklasten, Bindegewebswucherungen und Markfibrose. Bei den langen Röhrenknochen ist der Hauptsitz der Veränderungen in der Diaphyse, während die Epiphyse nicht befallen ist oder nur eine geringe Osteoporose zeigt (Abb. 218).

Für die *idiopathische Hypercalcämie der Säuglinge* (idiopathic *hypercalcaemia* with failure to thrive, LIGHTWOOD) (LIGHTWOOD (65), PAYNE (66)) ist die Ursache heute noch nicht bekannt. Es ist möglich, daß eine verminderte Calciumausscheidung durch die Niere mit einer stark vermehrten Calciumresorption aus dem Darm oder eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D ursächlich eine Rolle spielt. Klinisch sehen wir Anorexie, Erbrechen, Obstipation und Muskelhypotonie, die als unmittelbare Folgen der Hypercalcämie anzusehen sind. Erhöhung der Blutharnstoffkonzentration kann gleichzeitig beobachtet werden. Das klinische Bild erinnert an die renale *Acidose, zu der aber keine Beziehungen bestehen sollen.* In der Regel heilt die Krankheit spontan aus. Calciumarme Ernährung ist zu empfehlen (FERGUSON und McGOWAN (67)).

Tabelle 120. *Tabellarische Übersicht der wesentlichsten Symptome der idiopathischen Hypercalcämie* (LIGHTWOOD) *und der chronischen Hypercalcämie* (FANCONI, SCHLESINGER) nach LIGHTWOOD und STAPLETON

Idiopathische Hypercalcämie der *Säuglinge* idiopathic hypercalcaemia of infants with failure to thrive (LIGHTWOOD)	[illegible]
1 vorübergehende und gutartige Erkrankung ohne dauernde Schädigung der körperlichen oder geistigen Entwicklung	1 langdauernde Erkrankung mit erheblicher Störung der körperlichen und geistigen Entwicklung
2 normale Facies	2 Facies zeigt auffallend breiten Mund, dicke Oberlippe, Hypertelorismus, fliehendes Kinn
3 normaler Blutdruck, keine Herzgeräusche	3 Hypertension, Herzgeräusche
4 keine röntgenologischen Knochenveränderungen	4 das Röntgenbild zeigt eine Osteosklerose
5 in 20% der Fälle wurde eine renale Acidose beobachtet	5 renale Acidose wurde bisher nicht beobachtet
6 Ca-Konzentration des Serums 12—18 mg% Harnstoffkonzentration des Serums etwa 70 mg%	6 Ca- und Harnstoffkonzentration des Serums ebenfalls erhöht

Die eigentümliche *chronische Hypercalcämie mit Osteosklerose, Hyperazotämie, Minderwuchs und kongenitalen Mißbildungen* (FANCONI und GIRARDET (68), SCHLESINGER, BUTLER und BLACK (69)) ist noch völlig ungeklärt. Sie wird durch folgende *Symptome charakterisiert:*

Persistierende Hypercalcämie.
Minderwuchs und geistiger Entwicklungsrückstand, Strabismus convergens.
Mäßige Hyperphosphatämie.
Nephrocalcinose und Störungen der Nierenfunktion: Proteinurie, erniedrigte Harnstoffclearence, Hyperazotämie, Hypertension.
Erhöhte Calcium-, wenig erhöhte Phosphatausscheidung mit dem Harn. Parathormongaben lassen die Phosphatausscheidung prompt ansteigen.
Osteosklerose aller Knochen, besonders der Schädelbasisknochen.
Leicht verminderte Alkalireserve.

Schon früh stellen sich Polyurie und Polydipsie ein, da das Parathormon eine vermehrte Ausscheidung von Cl, HPO_4^- und Wasser bewirkt. Später können beide die Folge einer tubulären Schädigung sein, die in der Regel von einer Nephrocalcinosis herrührt (parathyreogener Pseudodiabetes insipidus).

Komplikationen von seiten *der Nieren* finden sich in 30—70% der Fälle von *Hyperparathyreoidismus*; sie sind im wesentlichen durch folgende Ursachen bedingt:

Ausfällung von $Ca_3(PO_4)_2$ und *Steinbildung* im Nierenbecken mit anschließender Pyelonephritis.

Kalkausfällung in den Harnkanälchen und im Interstitium (*Nephrocalcinose*). Entwicklung einer *Nephrosklerose*, Schrumpfung und Niereninsuffizienz. In manchen Fällen lassen sich diese Calciumablagerungen in der Niere röntgenologisch nachweisen.

Kalkausfällung in der Niere als Teil einer allgemeinen Kalkausfällung in verschiedenen Geweben mit *akutem Nierenversagen* innerhalb von Stunden oder Tagen. Diese Form des sehr *akuten Verlaufes des Hyperparathyreoidismus* ereignet sich sehr selten und der Tod tritt immer mit einem Kreislaufkollaps ein. Seine Ursache scheint durch erhebliche Natrium- und Chloridverluste mit dem Harn und *starke Exsiccose* bedingt zu sein.

Dieses letzte Krankheitsbild kann ohne jede nachweisbare Veränderung des Skeletts auftreten, wie überhaupt die Niereninsuffizienz Ausdruck der Schwere, die Skelettveränderung hingegen nur Ausdruck der Dauer der Erkrankung ist. Die Steinleiden der Niere sind in 0,3% der Fälle durch Hyperparathyreoidismus bedingt und die Symptome von seiten der Niere sind oft das erste klinische Zeichen dieses Zustandes.

Die zu beobachtende Müdigkeit und Muskelschwäche mit Hypotonie der Muskulatur sind ebenso wie die herabgesetzte elektrische Reizschwelle der Muskelnerven Folge der Hypercalcämie. Im EKG sehen wir eine Verkürzung des RT-Intervalles, das statt normalerweise 0,26—0,28 nur noch 0,22 sec betragen kann (bei der hypocalcämischen Tetanie sehen wir Verlängerungen auf 0,30—0,34 sec). Elektrolyt-, besonders Natriumverluste führen zu Acidose, Exsiccose und nach vorübergehender Polyurie schließlich zu Oligurie mit Niereninsuffizienz (Hyperphosphatämie, Hyperazotämie, Acidose, nach Erbrechen auch Hypochlorämie).

Die charakteristischen *Veränderungen des Stoffwechsels* bestehen in:

Hypercalcämie,
Hypophosphatämie,
vermehrter Calciumausscheidung im Harn,
vermehrter Phosphataseaktivität,
vermehrter Phosphatausscheidung.

In typischen Fällen wurden Calciumkonzentrationen des Serums von 12,5 bis 29,4 mg% beobachtet, indessen sind Werte über 20 mg% sehr selten. Manchmal lassen nur wiederholte Calciumbestimmungen im Serum eine Hypercalcämie erkennen, da diese anscheinend nur in der Zeit des Skelettabbaues auftritt, die durch längere Latenzperioden unterbrochen werden können. Normale oder selbst erniedrigte Calciumkonzentrationen können nach Erschöpfung des Calciumdepots, besonders bei geringer Calciumzufuhr, auftreten und das gleiche kann dann beobachtet werden, wenn die sich entwickelnde Niereninsuffizienz zu einer Hyperphosphatämie geführt hat.

diese Hypercalcämie kann die gleichen Folgen haben wie die eines primären Hyperparathyreoidismus und dadurch leicht die ursprüngliche Krankheit maskieren. Werden unverhältnismäßig große Dosen Vitamin D verabfolgt, so resultiert ebenfalls eine Hypercalcämie, besonders dann, wenn gleichzeitig reichlich Calcium zugeführt wird.

Dihydrotachysterin, ein Derivat des Ergosterins, bewirkt schon in therapeutischen Dosen einen Anstieg der Calciumkonzentration des Blutes. In seiner Wirkung ist es dem Parathormon insoweit ähnlicher als dem Vitamin D, als es größere Anstiege der *Calciumkonzentration des Blutes und eine stärkere Vermehrung der Phosphatausscheidung* im Harn bewirkt als das Vitamin D. Im Hinblick auf die Calciumresorption entspricht die Wirkung des Dihydrotachysterins eher der des Vitamins D.

Orale Gaben von *löslichen Calciumsalzen* lassen den Calciumgehalt des Serums im Verlauf von 2—3 Stunden auf ein Maximum ansteigen, in den folgenden Stunden fällt der Calciumgehalt zur Norm ab. Nach intravenöser Injektion steigt er innerhalb weniger Minuten auf ein Maximum an und fällt anschließend im Verlauf von 2—3 Stunden allmählich ab. Nach intramuskulärer Injektion wird das Maximum erst nach einer Stunde erreicht, der Abfall dauert ebenfalls etwa 2—3 Stunden.

Hypoparathyreoidismus und Zustände mit Hypocalcämie

Die Tetanie bzw. die tetanischen Krämpfe sind das hervorstechendste Symptom des Hypoparathyreoidismus, aber die sogenannte Tetanie stellt nur ein Syndrom dar, dessen Ätiologie mannigfaltig ist. Die abnorm vermehrte Erregbarkeit des somatischen und vegetativen Nervensystems kann zu schmerzhaften tonischen Spasmen von Muskelgruppen oder selbst der gesamten Körpermuskulatur führen.

Die Übererregbarkeit geht einher mit *Hypocalcämie* (Abnahme des ionisierten und des nicht diffusiblen Calciums im Serum), *Hyperphosphatämie*, *Alkalose* und *Hypomagnesiämie*. Die Hypomagnesiämie begünstigt die Entwicklung einer Tetanie dadurch, daß das *Calcium* an *Stelle des Magnesiums an Phosphate gebunden* wird. Wir unterscheiden die latente Tetanie mit Reflexübererregbarkeit und elektrischer Übererregbarkeit der peripheren Nerven und die manifeste Tetanie. Das wichtigste Symptom der latenten Tetanie *besteht* in der *gesteigerten Reaktion der elektrisch* gereizten peripheren Nerven.

Für klinische Zwecke ist die Kathodenöffnungszuckung die zuverlässigste Untersuchungsmethode. Tritt sie bei weniger als 5 mA auf, so liegt sehr wahrscheinlich eine latente Tetanie vor *(Erbsches Phänomen)*.

Bei den verschiedenen Tetanieformen ergibt die Bestimmung des Calciumgehaltes

für das Auftreten tetanischer Zeichen bestimmend ist, sondern auch daran, daß ... Magnesium- und Kaliumkonzentration hierauf Einfluß haben.

Wir können ätiologisch *folgende Tetanieformen unterscheiden*:

1. Tetanie durch Abnahme der Konzentration der Calciumionen
   a) parathyreoprive idiopathische und postoperative Tetanie,
   b) Säuglingstetanie, die meist mit Rachitis einhergeht,
   c) osteomalacische Tetanie,
   d) Tetanie der stillenden Mutter,

Wegen der Vielfalt der Erscheinungen des primären Hyperparathyreoidismus muß sich die Diagnose dieses Krankheitsbildes immer auf die oben erwähnten Stoffwechselveränderungen gründen nämlich *Hypercalcämie Hypophosphatämie, Calciurie und Phosphaturie bei geringer Calcium und Phosphatzufuhr, vermehrte Phosphatase aktivität*

Fehlen zwei oder drei dieser Erscheinungen, so wird die genaue Diagnose schwierig und tatsächlich treten diagnostische Schwierigkeiten immer wieder bei den Fällen auf bei denen sich eine ausgeprägte Niereninsuffizienz entwickelt hat, da dann der Calciumgehalt des Serums normal oder sogar erniedrigt, die Phosphatkonzentration des Serums erhöht und die Calciumausscheidung im Harn niedrig sein kann

Das multiple Myelom kann klinisch, chemisch oder röntgenologisch einen Hyperparathyreoidismus vortäuschen Es unterscheidet sich von diesem durch die andersartige Verteilung der Skelettveränderungen und durch die meist mit der Hypercalcämie verbundene Hyperproteinämie, bei der besonders die Globulinfraktion vermehrt ist weiter ist die Phosphatkonzentration des Serums meist erhöht (Folge einer Niereninsuffizienz) und die Phosphataseaktivität nur selten vermehrt Sehr stark vermehrte Calciumausscheidung im Harn bei bestehender Hypercalcämie (in etwa 50% der Fälle auch Ausscheidung des Bence Jonesschen Eiweißkörpers) sind in der Regel zu beobachten Eine sekundäre Vergrößerung der Nebenschilddrüsen ist beschrieben worden In zweifelhaften Fällen kann allein die Untersuchung eines Knochenmarkpunktates das Bild klären

Die diätetisch *konservative Behandlung* besteht im wesentlichen in der Zufuhr einer reichlich Calcium und Phosphat enthaltenden Nahrung eventuell in zusätzlichen Gaben von Calciumsalzen und Phosphaten In manchen Fällen wird dadurch eine Besserung der Skelettveränderungen erzielt die aber meist nur vorübergehender Natur ist

Außerdem besteht aber die Gefahr der vermehrten Ablagerung von Kalksalzen in den Geweben Die Behandlung des akuten Hyperparathyreoidismus besteht im wesentlichen in der intravenösen Zufuhr von Kochsalz und Glucoselösungen um die Natrium und Chloridverluste zu ersetzen und die Nierenfunktion aufrecht zu erhalten

Eine *Dauerheilung* kann allein durch *chirurgische Behandlung* erreicht werden, wenn die Lokalisierung und Identifizierung eines Nebenschilddrüsentumors gelingt, die in der Regel schwierig ist Deshalb soll versucht werden den Tumor vor der Operation zu lokalisieren Im Röntgenbild zeigt sich gegebenenfalls eine Verkalkung der Nebenschilddrüsenkapsel oder die Kompression der Trachea oder des Oesophagus Adenome sollen entfernt werden ist vorher schon normales Drüsengewebe entfernt worden, so soll soviel Gewebe zurückgelassen werden wie einer normalen Drüse entspricht Bei Hyperplasie des Gewebes sollen etwa drei Viertel des funktionierenden Drüsengewebes entfernt werden

Die *Röntgentherapie* ist bei der Behandlung der Nebenschilddrüsenadenome praktisch erfolglos gewesen Trotzdem sollte ein Versuch mit ihr gemacht werden, wenn eine operative Behandlung kontraindiziert ist wenn ein Tumor bei der Operation nicht gefunden wird und wenn man Adenomteile bei der Operation nicht entfernen konnte

Wenige Stunden nach der Entfernung des erkrankten Gewebes tritt eine Besserung und deutliche Verminderung der Calcium und Phosphatausscheidung mit dem Harn ein ebenso ist die Harnmenge manchmal bis zur Anurie mit vorüber-

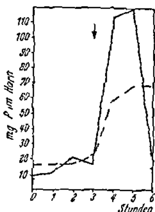


Abb 221 *Phosphaturietest* nach ELLSWORTH HOWARD (nach ALBRIGHT und REIFENSTEIN (2a))

———— echter Hypoparathyreoidismus
– – – – – Pseudohypoparathyreoidismus
— — — — gesund
↓ *Parathyreoidextrakt 200 E i v*

des Phosphaturietestes nach ELLSWORTH HOWARD (Abb 221)

ALBRIGHT erklart die Krankheit durch ein Nichtansprechen der Nierentubuli auf das Parathormon Es handelt sich also um ein Bild, wie wir es auch vom *pitressinresistenten Diabetes insipidus* („*water baby*") her kennen (*Pseudoendokrinopathie*) Die bisher beobachteten Patienten fielen durch ihren Kleinwuchs den gedrungenen Korperbau das runde, volle Gesicht, Pachydermie und Oligophrenie auf SCHUPBACH und COURVOISIER (76) haben diese Form deshalb als „*hypoparathyreotischen Kretinismus*" bezeichnet KLINKE (77) beobachtete funf Kinder, die offenbar in diese Krankheitsgruppe gehoren Er kommt zu dem Schluß, daß das Krankheitsbild unter dem maßgeblichen Einfluß der Hypophyse steht und bezeichnet es deshalb als „*konstitutionelle hypophysare Tetanie*", die erfolgreich mit Dihydrotachysterin behandelt wurde

Die hier erwahnten Formen lassen sich noch nicht sicher gegeneinander abgrenzen

Die *Behandlung der akuten postoperativen Tetanie* besteht in Zufuhr von Calciumsalzen und von Parathormon (subcutan oder intramuskular 10—50 E pro die) Bei *chronischem Hypoparathyreoidismus* kommt Parathormon kaum in Frage, weil das Praparat zu teuer ist, nur parenteral gegeben werden kann nur kurze Zeit wirksam ist und der Organismus nach einiger Zeit gegen das Parathormon *refraktar* wird Viel besser ist das *Vitamin D* oder das *Dihydrotachysterin* wirksam

Zur *Calciumtherapie* konnen Calciumchlorid Calciumlactat Calciumcitrat oder Calciumgluconat oral das Gluconat i m und das Chlorid oder das Gluconat intravenos gegeben werden

Das Calciumchlorid enthalt 30% das Lactat 18%, das Citrat 21% und das Gluconat etwa 9% Calcium Calciumphosphat kann oral gegeben werden ist aber infolge der Wirkung des Phosphations nur wenig wirksam

Ein wesentlicher Bestandteil jeder Behandlung der parathyreopriven Tetanie ist die orale Calciumzufuhr, man gibt Erwachsenen viermal taglich 4 g Calciumgluconat oder 2 g Calciumchlorid, Calciumcitrat oder Calciumlactat

Die Calciumsalze sollen etwa eine halbe bis dreiviertel Stunde vor einer Mahlzeit gegeben werden da unter diesen Umstanden die Resorption im Darm am ehesten gewahrleistet ist Calciumchlorid ist sicher das wirksamste Salz, da es gut resorbiert wird, fuhrt aber leicht zu Reizungen der Schleimhaut, wahrend das Gluconat lange Zeit genommen werden kann, ohne gastrointestinale Storungen hervorzurufen

Treten Spasmen oder Krampfe auf so ist Calciumchlorid oder Calciumgluconatlosung intravenos zu verabfolgen von der 10% Calciumchloridlosung konnen 10 bis 30 cm³ gegeben werden Es ist unter allen Umstanden darauf zu achten daß lang

Dementsprechend sehen wir, daß sowohl verschiedene Namen fur das gleiche Krankheitsbild verwendet werden, als auch ein bestimmter Ausdruck verschiedene Krankheitsbilder umfaßt. (*renale Rachitis, renaler Zwergwuchs Osteonephropathie, renale Osteitis fibrosa generalisata* u a m) Auf Grund unserer heutigen Kenntnisse konnen wir verschiedene Formen voneinander abgrenzen



Abb 219c *Renale Osteomalacie und Ostitis fibrosa bei Niereninsuffizienz* in der Folge einer chronischen Glomerulonephritis 19jahriger Mann Gesteigerte Knochenresorption durch Osteoklasten An mehreren Stellen Aushohlung von Knochenbalkchen und Fullung der Lucken durch Fasermark Farbung Haematoxylin Eosin Vergroßerung 86fach

Die „*renale Rachitis*" bei „*glomerularer Niereninsuffizienz*" („*renale Ostitis fibrosa generalisata*" Albright) kommt bei chronischer Nephritis vor, wenn vorwiegend die Glomerula erkrankt sind und die NH_4^+ Bildung in den Nieren stark eingeschrankt oder aufgehoben ist Dadurch ist die Moglichkeit, durch die Nierentatigkeit Basen einzusparen, erheblich verringert

bedingen (Abb 219a, b), wodurch schließlich das Bild der „renalen Osteitis fibrosa cystica" entstehen kann („*hyperphosphatamische renale Rachitis*" Fanconi) (Abb 219c)

Die „*renale Rachitis*" *bei* „*tubularer Niereninsuffizienz*" (*Insuffizienz des proximalen Anteils des Tubulus*) wurde zunachst als hypophosphatamischer, nephrotisch glucosurischer Zwergwuchs (Fanconi) beschrieben spater wurde erkannt, daß es sich bei diesem Krankheitsbild um die chronische Aminoacidurie (*Lignac-Fanconi Disease, Debré de Toni Fanconi Syndrom Cystinose Cystinspeicherkrankheit, renale Rachitis mit Aminoacidurie*) handelt

Im Harn des kranken Kindes — die Erkrankung wird nur sehr selten bei Erwachsenen beobachtet — finden sich Aminosauren, die normalerweise nicht oder nur in sehr geringen Mengen ausgeschieden werden (*Cystin, Lysin, Arginin*) Fruhzeitig stellen sich Polyurie, Isosthenurie, Albuminurie und Glucosurie von renalem Typus ein

de

ot

rungen, d h der Decalcifizierung kann in der vermehrten Phosphatausscheidung und in der Acidose liegen (verminderte Alkalireserve) die sich deshalb entwickeln kann weil der Harn meist alkalisch ist, d h die Fahigkeit der Nieren, schwache Sauren

zu Hypocalcamien und *Hyperphosphatamien* neigt Dabei tritt die Hyperphosphatamie vor der krampfauslosenden Hypocalcamie auf Die Hyperphosphatamie konnte als Folge des Erythrocytenabbaus und ungenugender Phosphatausscheidung durch die Nieren entstehen (FREUDENBERG (79)), was als „Folge einer Reifestorung oder einer geburtstraumatischen Schadigung der Zentren fur die Regulation des Calcium und Phosphatstoffwechsels" *angesehen werden kann* (FANCONI) Diese Tetanie ist im allgemeinen gutartig und geht nach entsprechender Behandlung mit Calciumpraparaten (2—5 cm³ 10% Calciumgluconat) i v oder i m und bei Bedarf Luminalnatriumgaben ohne Folgen schnell voruber

Die *Fruhspasmophilie* unterscheidet sich von der Neugeborenentetanie klinisch nur durch die Zeit ihres Auftretens im zweiten Lebensmonat (BUCHS (80)), auch fur sie gilt, daß zunachst die Hyperphosphatamie und dann die Hypocalcamie eintritt Die Ursache der Erkrankung ist ungeklart (*Hyperphosphatamie bei unvermitteltem* Umsetzen des Sauglings auf die phosphatreiche Kuhmilch und Phosphatretention infolge physiologischer Niereninsuffizienz? Echter Hypoparathyreoidismus?)

Die Behandlung ist die gleiche wie oben, muß aber meist langer durchgefuhrt werden

Die *rachitogene Tetanie* (Spasmophilie des Sauglings) wird durch Vitamin D Mangel und ungenugende Calciumaufnahme herbeigefuhrt Meist besteht gleichzeitig eine Rachitis Sie tritt meist nach dem ersten Trimenon auf, ihre Häufigkeit zeigt eine plotzliche Zunahme im funften Lebensmonat, erreicht im sechsten Monat ihr Maximum und fallt dann sehr schnell bis zum Ende des ersten Jahres ab Der Calciumgehalt des Serums ist vermindert, besteht gleichzeitig eine Rachitis, so ist der Phosphatgehalt des Serums meist erniedrigt, besteht keine Rachitis, so kann der Phosphatgehalt des Serums normal oder erhoht sein Die Calcium und Phosphatbilanz ist negativ, da ungewohnlich große Calcium und Phosphatverluste mit dem Stuhl erfolgen Die Serumphosphataseaktivitat ist meist vermehrt

Die Behandlung besteht in Gaben von Vitamin D (Vitamin D Stoß 15 mg) und Calciumsalzen per os (3—4 g Calciumchlorid täglich) uber mehrere Tage Im Beginn der Behandlung ist Milch aus der Ernahrung zu streichen Bei bestehenden Krampfen werden Calciumgluconat (5—10 cm³) intramuskular oder intravenos und Narcotica *(Luminalnatrium) gegeben*

Die *osteomalacische Tetanie* beruht ebenfalls auf Vitamin D und Calciummangel Sie tritt bei Erwachsenen mit Osteomalacie auf und ist als Gegenstuck der Spasmophilie des Sauglings anzusehen Sie begegnet uns im Winter oder erst im Fruhling bei Erwachsenen, die unter besonders ungunstigen Klima oder Ernahrungsverhaltnissen leben mussen („Schuster"-, „Schneider" Tetanie)

Schwangerschaft und *Stillzeit* bedingen einen erheblichen Mehrbedarf an Calcium, so daß unter diesen *Umständen ebenfalls Calciummangelzustande und* Tetanien auftreten konnen

Muskelkrampfe, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Parasthesien im Bereich der Extremitaten weisen auf eine latente Tetanie hin

D[illegible] Tetan[illegible] die im Verlauf *chronischer Steatorrhoen* auftritt, ist die Folge mangel- [illegible]

mangelhafte Fettresorption *beeintrachtigt Die Behandlung muß auf* [illegible]

estorte Ruckresorption im proximalen Tubulus spricht Die Glomerulusfunktion lieser Nieren scheint nicht verandert Die Calcium, Kalium- und Phosphataus cheidung durch die Niere ist vermehrt Die vermehrte Phosphatausscheidung ist wahrscheinlich die Folge einer reaktiven Hyperfunktion der Epithelkörperchen auf lie Hypocalcamie Die vermehrte Produktion des Parathormons hemmt die HPO_4^{--}-Ruckresorption und fuhrt zur Phosphatdiurese Daher kommt es zu osteomalacischen Veranderungen zur „renalen Rachitis" Treten zu den osteomalacischen Erschei nungen Pseudofrakturen hinzu, so spricht man auch vom „*Milkman-Syndrom*"

Bei längerem Bestehen entwickelt sich sehr wahrscheinlich aus der idiopathischen renalen Acidose eine Nephrocalcinose, mit der charakteristischen medullaren Ver kalkung (Calciumablagerungen vorwiegend in den Tubuli und im Interstitium) Boltourline-Young (56) Doxiades (57), Gabrielsen (58))

Es ist möglich daß Übergange zwischen dem Lignac Fanconi Syndrom und der renalen Acidose bestehen (Weber (59)) Jedenfalls ist auffallend daß sowohl die renale Acidose und Nephrocalcinose wie auch das Lignac Fanconi Syndrom beide erfolgreich mit hohen Dosen Vitamin D und reichlichen Gaben von Natriumcitrat behandelt werden konnten (Bickel und Mitarbeiter (60), Holt und McIntosh (15a))

Fanconi und Girardet (61) konnten bei einem 2½jährigen Knaben und dessen Mutter eine Storung der Phosphatausscheidung als einzige Funktionsstorung der Niere beobachten (*Familiarer persistierender Phosphatdiabetes mit vitamin D esistenter Rachitis* (Fanconi Girardet)) Bei diesem Knaben bestand gleichzeitig eine „*vitamin D resistente Rachitis*" Es handelt sich hier offenbar um eine patho logische Durchlassigkeit der Nieren fur Phosphate, die zu einer Hyperphosphaturie und Hypophosphatämie fuhrt Diese Erkrankung wurde von Fanconi als Phosphat diabetes bezeichnet, da anscheinend eine isolierte Storung der Phosphatruckresorp tion im proximalen Tubulusabschnitt des Nephrons bestand, die, wenn sie mit re naler Glucosurie und Aminoacidurie kombiniert ist, das Bild der oben bereits ge schilderten Lignac Fanconischen Erkrankung ergibt

Ähnliche Beobachtungen konnte Fanconi in der Literatur wiederfinden (Albright und Mitarbeiter (62) Holt (63))

Es lassen sich folgende fur den *Phosphatdiabetes* charakteristische Zuge feststellen

Fehlen des Anstiegs des Serumphosphates nach der ublichen Vitamin D Gabe

Absolut und relativ erhohte Phosphatausscheidung im Harn

Familiarität, unter dreißig Fallen der Literatur sind mehr als zehn familiar (McCune (64))

Keine Hypercalcamie

Die Kinder *vertragen außerordentlich große Mengen Vitamin D*, wobei die rachi tischen Knochenveranderungen nur eine geringe Besserung erfahren Die Fan conischen Patienten erhielten wochentlich zweimal 600000 IE Vitamin D und im Verlauf von vier Monaten 16 Vitamin D Stoße, im ganzen etwa 20 Millionen IE Vitamin D

Hypercalcamien mit und ohne renale Storungen

Die derzeitigen Kenntnisse des Calcium und Phosphatstoffwechsels gestatten nicht immer, den Ort der Storung zu beschreiben, so daß es fur gewisse Formen ratsam erscheint, sie unter einem Leitsymptom zusammenzufassen

Erholung Es ist nur selten notwendig, die Alkalose mit Salzsaure oder Ammoniumchlorid zu behandeln *In solchen Fallen* gibt man drei bis viermal taglich 1—2 g Ammoniumchlorid oder taglich auf mehrere Mahlzeiten verteilt 250 cm³ 0 1 n Salzsaure

Bei Tieren wurden tetanische Zustände infolge *Magnesiummangels* beobachtet („*Gras Tetanie* der Rinder, die auf Wiesen weiden, deren Graser zu wenig Magnesium enthalten)

[illegible]

stimmte Vergiftungen (Atropin, Strychnin usw) durfen nicht mit Tetanie verwechselt werden

Hypocalcamien, die in der Regel nicht mit Tetanie einhergehen, sehen wir bei *Hypoproteinamien im Verlauf eines nephrotischen Syndroms* bei Verschlußikterus oder anderen kachektischen Zustanden Die Hypoproteinamien bedingen eine Verminderung des an das Serumalbumin gebundenen Calciums *Das diffusible Calcium* ist nicht vermindert und daher sehen wir auch bei so niederen Calciumkonzentrationen *im Serum wie 5,7 mg% keine Tetanie auftreten*

Bei der chronischen Glomerulonephritis begegnen uns in den letzten Stadien der [illegible] des erhohten Phosphat [illegible] von 5—6 mg% aller [illegible] lciumwerte aber auch durch gleichzeitig bestehende Hypoproteinämien bedingt

Rachitis

Von dem gestörten Allgemeinbefinden der Muskelschlaffheit den Zeichen nervoser Übererregbarkeit und den Veranderungen am Knochensystem sind letztere, d h die *Storung des Calcium und Phosphatstoffwechsels* am auffallendsten Das Vorhandensein von Vitamin D ist eine notwendige Voraussetzung fur die normale Verkalkung des Knochens, wahrend die Verkalkung bei in vitro Versuchen auch ohne Vitamin D erfolgt Sind in der Nahrung keine ausreichenden Mengen Vitamin D vorhanden, dann entwickelt sich beim wachsenden Saugling eine Rachitis und beim Erwachsenen eine Osteomalacie *Die Entwicklung dieser Krankheitsbilder wird weitgehend von der* Wachstumsgeschwindigkeit des Organismus und der Calcium und Phosphataufnahme *beeinflußt*

Neben dem Vitamin D Mangel scheint die Ernahrung insofern von Einfluß, als im [illegible] g und weniger schwer an Rachitis erkranken [illegible] rdem besteht aber sicher noch ein konstitutio [illegible] ung *dieser Erkrankung maßgeblich* ist da nicht alle Kinder in gleicher Weise gegenuber einem Vitamin D Mangel empfindlich [illegible]

Chlorid und Gesamtbasen im Serum normal
Vitium cordis congenitum
Synostose der Schädelnähte mit Microcephalie
Gutartiger Verlauf

Im Anschluß an die erste Beschreibung dieses Krankheitsbildes sind noch weitere ähnliche Formen beschrieben worden (Dawson und Craig (70))

Es wurden Fälle beobachtet die diese Krankheit als schwere Form der von Lightwood beschriebenen „idiopathic hypercalcaemia of infants with failure to thrive" erscheinen lassen (Lowe Henderson, Park und McGreal (71)) Beide Krankheitsbilder lassen zwar deutliche Unterschiede erkennen (Tab 5) (Lightwood und Stapleton (72)) aber es erscheint nicht ausgeschlossen daß sie ineinander übergehen können

Das *Milchtrinkersyndrom* *Milk Alkali Syndrom* (*Burnett Syndrome* (73)) zeigt *Hypercalcämie* ohne Hypercalciurie *Hypophosphatämie* *Calcinose* (Nephrocalcinose Nierensteine und besonders Augenveränderungen) und *Niereninsuffizienz mit Azotämie* und evtl *erhöhter Alkalireserve* Es ist wiederholt bei Patienten beobachtet worden die lange Zeit Milch und resorbierbare alkalische Salze aufgenommen haben wie sie zur Behandlung von Magenulcera üblich sind (z B Sippy powders aus $CaCO_3$ und MgO oder $NaHCO_3$ $MgCO_3$)

Klinisch fällt bei diesen Patienten zunächst eine Anorexie Widerwillen gegen Milch Übelkeit Erbrechen und auffallende Müdigkeit auf

Das Krankheitsbild ist nicht immer leicht von einem primären Hyperparathyreoidismus zu unterscheiden bei dem sich infolge Nephrocalcinose oder Pyelonephritis mit Nephrolithiasis sekundär eine Niereninsuffizienz entwickelt hat Der entscheidende Unterschied liegt darin daß beim *Milk Alkali Syndrom* bei bestehender Hypercalcämie die Hypercalciurie fehlt und daß durch Absetzen der Alkaligaben und der sehr calciumreichen Milch bzw durch Verabfolgung einer calciumarmen Kost innerhalb von 5—15 Tagen der Calciumgehalt des Serums normal wird und innerhalb von Monaten die Erkrankung im allgemeinen verschwindet Es ist noch nicht entschieden ob eine primäre Nierenschädigung die eine verminderte Calciumausscheidung durch die Niere bedingt Voraussetzung für die Entwicklung des Milk Alkali Syndroms ist oder ob die bestehende Alkalose zu einer entsprechenden Nierenschädigung führt

Man hat daran gedacht (Creery (74)) daß zwischen dem Milk Alkali Syndrom der Erwachsenen und der idiopathischen Hypercalcämie des Säuglings Beziehungen bestehen könnten

Eine erhebliche *symptomatische Hypercalcämie* kann gelegentlich bei einer *Thyreotoxicose* beobachtet werden so daß klinisch das Bild eines Hyperparathyreoidismus entsteht (Rose und Boles (75)) Die Behandlung der Thyreotoxicose läßt die Erscheinungen verschwinden

Maligne Geschwülste des Skelettes *Leukämien* das *multiple Myelom* (Kahlersche Krankheit) akute Knochenatrophie wie sie durch poliomyelitische Lähmungen oder Immobilisierung in Gipsverbänden entstehen kann Morbus Schaumann Besnier Boeck schließlich längerdauernde asphyktische Zustände die mit einem erhöhten Kohlendioxydgehalt des Blutes einhergehen (*chronische Emphyseme* interstitielle Pneumonie der Frühgeborenen Herzinsuffizienz) können zu Hypercalcämien führen In all diesen Fällen ist die Hypercalcämie Folge der ursprünglichen Erkrankung aber

und die passageren und chronischen Hypercalcämien (FANCONI SCHLESINGER) eine gemeinsame Erklärung erhalten und die Unterschiede zwischen diesen Erkrankungen wurden mehr oder weniger gradueller Natur und Ausdruck des verschiedenen Ausmaßes der Störung eines Enzymsystemes sein

Die *histologischen Veränderungen am wachsenden Knochen* die bei der rachitischen Erkrankung zu beobachten sind (Abb 222) lassen sich wie folgt charakterisieren

Während des Wachstums erfolgt eine *fortlaufende Proliferation der Knorpelzellen* an der Epiphysenseite und eine fortlaufende Degeneration der reifen Knorpelzellen an der Diaphysenseite In diese degenerierenden Zellen dringen gleichmäßig zahlreiche Kapillaren und Osteoblasten ein die die Ablagerung von Knochensubstanzen bewirken und damit das Knorpelgewebe ersetzen

Bei der Entwicklung der Rachitis besteht die erste Abweichung von der normalen Entwicklung im Aufhören der degenerativen Prozesse im Bereich der reifen Knorpelzellen und dementsprechend erfolgt kein Einsprossen von Kapillaren und Osteoblasten Der Epiphysenknorpel wächst wird dicker da die Proliferation anhält Die Verdickung ist unregelmäßig da die degenerativen Vorgänge nicht gleichzeitig überall aufhören

Da Kapillaren und Osteoblasten fehlen erfolgt keine Kalkablagerung und der neugebildete Knochen hat während der rachitischen Erkrankung eine sogenannte Osteoidstruktur

Die entscheidende morphologische Veränderung der rachitischen Erkrankung besteht im Ausfall der Verkalkung des wachsenden Knochens deshalb manifestieren sich die Veränderungen dort am deutlichsten wo das schnellste Wachstum erfolgt und die Meinung Ohne Wachstum keine Rachitis wird den klinischen Tatsachen durchaus gerecht auch wenn experimentelle Untersuchungen dem nicht ganz entsprechen *Der atrophische Säugling hat keine Rachitis* während *Überfütterung* die Rachitisentstehung begünstigt Im allgemeinen sehen wir die Rachitis frühestens im dritten und kaum über den achtzehnten Lebensmonat hinaus auftreten Das Geschlecht scheint dabei keine Rolle zu spielen Dies ist insofern bemerkenswert als die Spätrachitis und die Säuglingstetanie vor allem Knaben die Osteomalacie nur selten das männliche Geschlecht befällt

Die chemische Analyse des *rachitischen Knochens* ergibt einen *verminderten Gehalt an Calcium Phosphat* und Carbonat und einen *vermehrten Gehalt an Magnesium* und organischer Substanz (normalerweise verhält sich die Menge der Asche zu der organischen Knochensubstanz wie 3 2 im rachitischen Knochen ist das Verhältnis 1 2 oder 1 3)

Bei der Heilung der Rachitis erfolgt die Verkalkung des osteoiden Gewebes an der Stelle *wo sie hätte einsetzen müssen wenn eine Rachitis nicht bestanden hätte* d h sie erfolgt in der Höhe der obersten Knorpeletage und nicht an der Grenze des Knorpels und der Diaphyse Da auf Remissionen Rezidive folgen können sehen wir gelegentlich mehrere Verkalkungslinien bis zur endgültigen Heilung auftreten Der Calcium und Phosphatgehalt des Serums schwankt in den verschiedenen Stadien der Erkrankung *beträchtlich* Er wird *von der Calcium* und *Phosphataufnahme* beeinflußt Bei der üblichen Ernährung des Säuglings mit Milch ist die Calciumkonzentration des Serums normal und die Phosphatkonzentration auf 1—3 mg% erniedrigt das gleiche gilt für die Phosphatester in den Erythrocyten Bei beginnender Heilung insbesondere wenn bei niedriger Calcium und hoher Phosphatzufuhr inadäquate Mengen *Vitamin D gegeben werden* kann die Calciumkonzentration des Serums

e) Tetanie infolge ungenügender Calciumresorption im Darm (Sprue, Coeliakie, Durchfallserkrankungen mit Fettstühlen)
f) Pseudohypoparathyreoidismus
g) Tetanie infolge Ausfällung des Calciums
Citrat-, Oxalat- und Phosphattetanie

2. Tetanie bei Alkalose: Hyperventilations-, Bicarbonat- und Magen-Tetanie

3. Tetanie infolge von Magnesiumverlusten
a) durch experimentellen Magnesiumentzug
b) Gras-Tetanie der Rinder

Klinisch begegnen wir dem *Hypoparathyreoidismus (Parathyreoprive Tetanie)* in zwei Formen: der *postoperativen Tetanie*, wie sie nach Thyreoid- oder Parathyreoidektomie vorkommen kann, und der *idiopathischen Form*, die spontan auftritt.

Vielleicht existiert eine dritte Form, die durch Hämorrhagien oder Entzündungen im Bereich der Nebenschilddrüsen hervorgerufene Insuffizienz der Drüse.

Bei der postoperativen Tetanie handelt es sich entweder darum, daß tatsächlich zufällig zuviel Nebenschilddrüsengewebe entfernt wurde, oder daß eine vorübergehende Schädigung der Drüsenfunktion durch das Operationstrauma eingetreten ist (Blutung, Quetschung, ungenügende Blutversorgung). In diesen Fällen sind die Erscheinungen nur vorübergehender Art.

Der idiopathische Hypoparathyreoidismus verläuft fast immer chronisch, und seine mannigfaltige Ätiologie ist nicht immer leicht zu erkennen.

Die charakteristischen Stoffwechselveränderungen der parathyreopriven Tetanie bestehen in:

Hypocalcämie
Normale oder *erhöhte Phosphatkonzentration* des *Serums*
Verminderte Calcium- und *Phosphatausscheidung* im *Harn* und positive Calcium- und Phosphatbilanz
Normale Aktivität der *Serumphosphatase*
Normales Säuren-Basen-Gleichgewicht
Fehlende Skelettveränderungen

Das wichtigste Merkmal ist die Calciumkonzentration des Serums, die bei der latenten Tetanie etwa 7—8 mg%, bei der manifesten Tetanie 4—6 mg% beträgt.

Indessen besteht keine strenge Parallele zwischen der Calciumkonzentration des Serums und der neuromuskulären Übererregbarkeit, die, wie schon erwähnt, durch noch andere Faktoren beeinflußt wird; von diesen spielt die Phosphatkonzentration des Serums, die oft auf 5—10 mg% erhöht ist, die größte Rolle. Der normale oder erhöhte Phosphatgehalt des Serums, die positive Calcium- und Phosphatbilanz, die normale Phosphataseaktivität und das Fehlen von Skelettveränderungen gestatten die Unterscheidung der parathyreopriven von der Vitamin-D-Mangel-Tetanie.

Mit *Pseudohypoparathyreoidismus* werden Zustände bezeichnet, bei denen die Nebenschilddrüsenfunktion normal ist, aber die Erfolgsorgane („target organs"), wie die Nieren und die Knochen, auf das normal gebildete Parathormon nicht oder nur ungenügend ansprechen („non response"). Dementsprechend ist der wesentliche Unterschied gegenüber dem echten Hypoparathyreoidismus der negative Ausfall

Spätrachitis und Osteomalacie

Beobachten wir eine Rachitis bei älteren (4—16 Jahre alten) Kindern, *so sprechen wir von Spätrachitis*. Ätiologie und Pathogenese sind für beide Formen gleich, nur in der Symptomatologie und den histologischen Knochenveränderungen sehen wir entsprechend den etwas anderen Wachstumsverhältnissen Unterschiede.

Mangel an Vitamin D und ungenügende Calcium- und Phosphataufnahme führt beim Erwachsenen zur *Osteomalacie*, die die Rachitis des Erwachsenen darstellt. Die Unterschiede zur Säuglingsrachitis ergeben sich daraus, daß das Skelettwachstum abgeschlossen ist und daher die charakteristischen rachitischen Veränderungen in der provisorischen Verkalkungszone fehlen. Alle Knochen des Skeletts sind weicher als bei der Rachitis, ihr Mineralgehalt ist erheblich vermindert, während der Magnesiumgehalt *im Gegenteil meist vermehrt ist. Die Röntgenuntersuchung* zeigt eine allgemeine Demineralisierung des Skeletts. Im Serum ist die Calcium- und Phosphatkonzentration vermindert, gleichzeitig wird mit dem Stuhl Calcium und Phosphat vermehrt ausgeschieden. Die Veränderungen im Calciumstoffwechsel sind meist deutlicher ausgeprägt als die im Phosphatstoffwechsel. Gelegentlich entwickelt sich eine Tetanie, die Weichheit der Knochen führt u. a. zu sehr starken Deformierungen des Skeletts. Die Osteomalacie wird heute in zivilisierten Ländern nur noch in besonderen Notzeiten beobachtet, durch Zufuhr von Vitamin D, Calcium und Phosphat heilt sie prompt aus.

Rachitis und Osteomalacie können auch dann entstehen, wenn nicht die Zufuhr, *sondern die Resorption von Calcium und Vitamin D im Darm gestört ist*, wie dies bei der Coeliakie des Kindes der Fall ist. Bei Störungen des Gallenabflusses (Gallengangsverschluß oder Gallenblasenfistel) in den Darm entsteht ebenfalls durch fehlende oder gehemmte Resorption des Vitamins D Rachitis oder Osteomalacie.

Die *Osteomalacie unterscheidet* sich eindeutig vom *Hyperparathyreoidismus*.

Bei dieser Krankheit ist die Calciumkonzentration des Serums normal oder wenig *erniedrigt*. *Die Calciumausscheidung mit dem Harn ist nicht vermehrt*, dagegen werden große Mengen Calcium und Phosphat mit den Faeces verloren.

Die Knochenveränderungen ähneln der osteoporotischen Form des Hyperparathyreoidismus nur bei oberflächlicher Betrachtung, die Fibrose ist sehr gering, die Trabekel haben bereits osteoide Säume und man findet nur wenig Osteoklasten.

Die Osteomalacie reagiert prompt auf entsprechende Zufuhr von Calcium, Phosphat und Vitamin D, die den Ablauf einer Hyperparathyreose nicht günstig beeinflussen.

Osteoporose

Bei der *Osteoporose* handelt es sich *nicht* um eine *Störung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels* oder um einen Vitamin D-Mangel, sondern um eine Knochenerkrankung infolge ungenügender Bildung der organischen Knochenmatrix auf Grund hormonaler Störungen. Die Verkalkung des osteoiden Gewebes ist normal (Cooke (90)).

D-Hypervitaminose

Übermäßige Vitamin D-Zufuhr bewirkt einen Anstieg der Calcium- und Phosphat*konzentration im Serum*, die Verkalkung in der provisorischen Verkalkungszone erfolgt schneller und intensiver. Wird die etwa tausendfache therapeutische Dosis gegeben, so verkalkt die Epiphyse auf Kosten der Diaphyse. Die Calcium- und Phosphat

sam (2—3 cm^3 pro min) injiziert wird. Die Wirkung tritt innerhalb weniger Minuten ein, dauert aber nur etwa 1—2 Stunden an, so daß die Injektionen drei- bis viermal täglich wiederholt werden müssen. Zweckmäßig ist es, gleichzeitig Calciumpräparate oral oder intramuskulär zu geben. Werden 10—20 cm^3 Calciumgluconat in 10% Lösung intramuskulär gegeben, so tritt die Erhöhung der Calciumkonzentration im Blut nach 15—30 Minuten ein und hält etwa 4—8 Stunden an, so daß man durch tägliche zweimalige Injektion gegebenenfalls das Auftreten einer Hypocalcämie vermeiden kann.

Da jede vermehrte Phosphatzufuhr im Stadium des Hypoparathyreoidismus den Bedarf an Calcium und Parathormon erhöht, ist es zweckmäßig, die tägliche Phosphataufnahme auf 0,3—0,6 g zu reduzieren. Deshalb kann Milch, obwohl sie viel Calcium enthält, die Tetaniesymptome verschlimmern bzw. die Wirksamkeit des Parathormons vermindern, da ein Liter Milch etwa 0,82 g Phosphor enthält. Aus diesem Grunde ist es nicht ratsam, in diesen Fällen Milch oder Milchprodukte als eine Calciumquelle bei der Calciumzufuhr zu wählen, und aus dem selben Grunde pflegt der Pädiater die Milch aus der Diät des spasmophilen Säuglings für einige Tage zu streichen.

Die *Behandlung mit Vitamin D* erfordert ziemlich große Dosen: 50000—300000 I.E. täglich oder 15 mg Vitamin D_2 in alkoholischer Lösung einmal wöchentlich. Besser wirkt das Dihydrotachysterin, das per os gegeben wird. Die Dosierung des Dihydrotachysterin richtet sich nach dem Grad der Hypocalcämie. Im Beginn oder bei kurzfristiger Behandlung werden im allgemeinen 4—5 mg Dihydrotachysterin genügen. Für die Dauerbehandlung empfiehlt es sich, täglich 1 mg zu geben. Dihydrotachysterin erhöht die Calciumresorption im Darm (diese Wirkung stimmt mit der des Vitamins D überein) und die Phosphatausscheidung im Harn (diese Wirkung stimmt mit der des Parathormons überein). Seine Wirkung auf den Calciumgehalt des Serums ist etwa ebenso stark wie die des Parathormons, weshalb bei seiner Anwendung der Serumcalciumgehalt sorgfältig kontrolliert werden muß. Gegebenenfalls kann man sich mit der Sulkowitch-Probe begnügen (Zusammensetzung der Lösung für die Sulkowitch-Probe: 2,5 g Oxalsäurekristalle, 2,5 g Ammoniumoxalat, 5 cm^3 Eisessig ad 150 cm^3 Wasser.) Zur Durchführung der Probe werden 2—3 cm^3 der Lösung mit der doppelten Menge Harn versetzt. Erscheint dabei keine Trübung, so ist kein Calcium im Harn enthalten, d. h. die Calciumkonzentration im Serum ist wahrscheinlich kleiner als 7,5 mg%. Eine feine wolkige Trübung deutet auf normalen Calciumgehalt des Serums, während ein milchiger Niederschlag auf eine Hypercalcämie hinweist.

Auch Thyreoidin erhöht den Calciumgehalt des Serums, indem es bei bestehendem Hypoparathyreoidismus die Mobilisierung von Calcium im Knochen beschleunigt. Lactose begünstigt durch Säurebildung im Darm die Calciumresorption.

Wenn schwere Krämpfe auftreten, ist die Verwendung von Narcotica zu empfehlen.

Krampfkrankheiten mit Störungen des Calciumhaushaltes ohne Hypoparathyreoidismus

Vorübergehend fällt in den ersten drei Lebenstagen die Calciumkonzentration ab und die Phosphatkonzentration steigt an. Ob diese physiologische Variation einen Hinweis auf die Ursache der *Neugeborenentetanie* gibt, bleibt fraglich. ALBRIGHT hat deshalb auf eine ätiologische Definition verzichtet (DRAKE und Mitarbeiter (78)). Jedenfalls beobachten wir, daß das *Neugeborene* in den *ersten Lebenstagen*

plasie und Caries des Milchgebisses während das Gebiß des Erwachsenen kaum durch einen solchen Mangel geschadigt wird Der Zahn des Erwachsenen stellt kein vollkommen reaktionsloses Gewebe dar, die Untersuchung mit Phosphorisotopen und die bekannte Tatsache daß Radium das sich ja ahnlich wie Calcium verhalt auch im Zahn des Erwachsenen abgelagert wird haben die Moglichkeit gegeben zu berechnen daß 1% des Phosphatgehaltes des menschlichen Zahnes im Verlauf von 250 Tagen durch Phosphat der aufgenommenen Nahrung ersetzt wird Deshalb kann nicht angenommen werden daß der Zahn des Erwachsenen keinen Stoffwechsel mehr zeigt aber es ist sicher daß dieser sich nur sehr trage und ungleich langsamer als der Calcium und Phosphatstoffwechsel der Knochen vollzieht Blei wird im Zahn abgelagert

des bleibenden Gebisses

Bemerkenswerterweise scheint die tagliche Zufuhr geringer Mengen von Fluor (1 mg Fluor taglich) in Form des NaFl prophylaktisch wirksam zu sein und die Entwicklung der Zahnkaries zu verhindern (DEAN (102) HARTENSTEIN (103) VON KREUDENSTEIN (104))

Pathologische Verkalkungen

Verkalkungen konnen unter verschiedenen Bedingungen beobachtet werden und man kann folgende Formen unterscheiden

Metastatische Verkalkung
Dystrophische Verkalkung
Calcinose
Arterienverkalkung
Steinbildung (Nieren Gallen Speichelstein)
Heterotope Knochenbildung

Eine Veranderung des Calcium und Phosphatstoffwechsels findet sich nur bei der metastatischen und dystrophischen Verkalkung vielleicht auch bei der Calcinose

Unter *metastatischer Verkalkung* (Abb 223) verstehen wir die Ablagerung von Calciumsalzen *in Geweben die keine vorausgehenden regressiven* Veranderungen erkennen lassen besonders befallen werden die Epithelien der Nierentubuli die Magenschleimhaut im Bereich der sauresecernierenden Drusen die Lungen (Alveolarwande und Gefaße)

Weniger haufig sind die Lungenvenen selten die peripheren Arterien die Trachea und *die Leber befallen Im Verlauf der Ostitis fibrosa* konnen wir eine besonders aus

Die Verkalkung betrifft vorzugsweise solche Gewebe (Nieren Magen Lunge) die Sauren secernieren wobei die Zellen selbst verhaltnismaßig alkalisch werden Bei dieser Reaktion wird das Calcium und Phosphat des Blutplasmas als Calciumphosphat ausgefallt Ganz allgemein wird *eine solche Ausfallung durch folgende* Veranderungen begunstigt oder herbeigefuhrt

Steatorrhoe gerichtet sein. Zusätzliche Vitamin D- und Calciumzufuhr per os oder parenteral ist notwendig.

Werden lösliche Oxalate parenteral gegeben, so entwickelt sich eine Hypocalcämie infolge Ausfällung des Calciums als unlösliches Calciumoxalat und eine Tetanie (*Kleesalzvergiftung*). Eine Tetanie tritt auch nach parenteraler Zufuhr von löslichen Citraten auf (z. B. Natriumcitrat bei Austauschtransfusionen mit Citratblut), ohne daß sich dabei indessen eine Hypocalcämie entwickelt. In diesem Fall entsteht das schwach ionisierte Calciumcitrat, d. h. die Menge der die Erregbarkeit des Nervensystems regulierenden Calciumionen wird vermindert. Nach intravenösen Gaben von alkalisch reagierenden Dinatriumphosphatlösungen sehen wir ebenfalls Hypocalcämie, Hyperphosphatämie und Tetaniesymptome. Die in gleicher Weise geübte Zufuhr von sauer reagierenden Mononatriumphosphatlösungen vermindert ebenfalls die Calciumkonzentration des Serums. Tetaniesymptome treten aber deshalb nicht auf, weil durch die Erhöhung der Wasserstoffkonzentration im Blut die Ionisierung des Calciums vermehrt wird.

Im allgemeinen verhalten sich die Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum gegenläufig, daher geht jeder Anstieg der Phosphatkonzentration im Serum *mit einer erhöhten neuromuskulären Erregbarkeit einher, die dadurch entsteht, daß* die Phosphate ebenso wie die Bicarbonate und Citrate die Calciumionisation vermindern. Die bei fortgeschrittenen Fällen von Niereninsuffizienz auftretenden Tetanien sind echte Phosphattetanien, da infolge der Phosphatretention und des Anstiegs der Phosphatkonzentration im Blut sich eine Hypocalcämie entwickelt. Gleichwohl treten unter diesen Umständen Krämpfe deshalb selten auf, weil gleichzeitig eine Acidose besteht.

Wie bereits ausgeführt, wird jede Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration die Erregbarkeit auch dann verändern, wenn die Calciumkonzentration konstant bleibt. Der durch eine *Alkalose* ausgelösten *Tetanie* begegnen wir

nach *ungewöhnlich großer Zufuhr* von *Alkali*, meist Natriumbicarbonat,

nach *langer dauernder Hyperventilation*, die den Partiardruck des Kohlendioxyds in Alveolen und Blut vermindert (die *Hyperventilation* sehen wir bei *Hysterie*, bei bestimmten *Encephalitisformen*, bei gewissen Lungenkrankheiten, außerdem kann sie willkürlich geübt werden)

und nach wiederholten, ausgiebigen Magenspülungen oder anhaltendem Erbrechen (*Magen-Tetanie*), z. B. führen *beim Pylorusspasmus* des Säuglings oder einem andersartigen hochsitzenden Verschluß des Darmkanals die sehr großen Salzsäureverluste zu Hypochlorämie und entsprechend erhöhtem Bicarbonatgehalt des Serums, d. h. zu Alkalose.

Die Bicarbonat- und die *Magen-Tetanie* sind durch ihre Anamnese und durch folgende *blutchemische Daten* charakterisiert:

Erhöhte Alkalireserve, Hypochlorämie, Hypohydrie (erhöhtes pH) und *normale Calciumkonzentration* des Serums.

Die *Hyperventilationstetanie* zeigt folgende Daten:

Erniedrigte Alkalireserve, Hypohydrie (erhöhtes pH), *normale Calciumkonzentration* des Serums, alkalischen Harn mit niedriger Ammoniakkonzentration.

Die Behandlung dieser Zustände ergibt sich aus ihrer Pathogenese und Ätiologie. Kochsalzgaben, die die Normochlorämie wieder herstellen, führen sehr schnell zur

oberen Extremitäten, besonders an den Fingern, und wird infolge seiner Ähnlichkeit mit den „Gichtknoten" auch als „Kalkgicht" bezeichnet. Diese Erkrankung findet sich in jedem Alter.

Die *Calcinosis universalis* tritt am häufigsten in den ersten zwanzig Lebensjahren auf. *Hier finden sich nicht nur Kalkablagerungen in der Haut*, sondern weit verbreitet auch subcutan, im Bindegewebe des Muskels, der Sehnen, der Fascien und der Nerven, selten in den Lymphknotenkapseln. Wird auch die Muskulatur befallen, so sprechen wir von *Myositis ossificans*. Die Ätiologie *dieser Krankheit ist unbekannt*. Der Calcium- und Phosphatgehalt des Serums ist normal, doch findet sich eine deutliche Neigung zu vermehrter Calcium- und Phosphatretention.

Der Verlauf der Krankheit ist chronisch, wobei sowohl Remissionen wie Verschlimmerungen auftreten, Spontanheilung ist in seltenen Fällen beobachtet worden. Die circumscripte Form bedingt kaum Störungen, dagegen führt die universale Form nicht nur zu Bewegungsstörungen, sondern auch durch Zerfall des Gewebes zu Ulceration, die zu lokalen Infektionen oder Sepsis führen können. Eine befriedigende Behandlung besteht derzeit nicht, Versuche, das Calciumphosphat durch Herbeiführen einer Acidose, durch Parathormongaben, Verminderung der Calciumzufuhr und Gaben von Natriumbiphosphat zu mobilisieren und zu entfernen, blieben ohne Erfolg. Das gleiche gilt für allgemein wirksame Behandlungsmethoden wie Heliotherapie, Insulin, Acetylcholin und Pilocarpin.

Magnesiumstoffwechsel

Über die Bedeutung des Magnesiumstoffwechsels, insbesondere über Beziehungen zwischen Störungen des Magnesiumstoffwechsels und bestimmten Krankheitsbildern ist bis heute nur wenig bekannt geworden. Magnesium findet sich sowohl in den Erythrocyten (5,4—7,8 mg in 100 cm³) als auch im Plasma (1,8—3,6 mg in 100 cm³)

Physiologische Bedeutung des Magnesiums

Magnesium kommt sowohl in den Zellen als auch in der extracellulären Flüssigkeit vor, die Hauptmenge findet sich in den Knochen und im Muskelgewebe. In der Knochenasche beträgt sein Gewichtsanteil 0,5—0,7%. Sowohl in vivo wie in vitro ließ sich zeigen, daß ein Überschuß an Magnesium die Verkalkung des Knochengewebes hemmt.

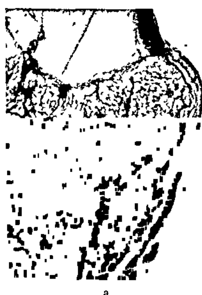
Magnesium ist in die Wirkungsweise zahlreicher Fermentsysteme eingeschaltet, die den intermediären Stoffwechsel des Phosphates und der Kohlenhydrate

nicht gegeben werden. Die Muskellähmung (Narkose), die durch

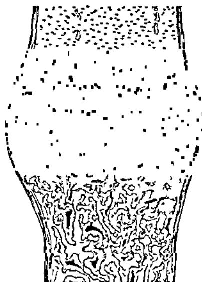
Da die Phosphatrückresorption bei der Rachitis gestört ist, die Aminosäuren als Phosphatverbindungen rückresorbiert werden sollen (STOWERS und DENT (87)), er *scheint es naheliegend, an eine Störung der Aminosäurenrückresorption zu denken* Die Aminoacidurie schwindet nach Behandlung mit Vitamin D, so daß eine unmittelbare Wirkung des Vitamins D auf die Rückresorption der Aminosäuren wahrscheinlich ist, während ein Einfluß des Parathormons bzw eines Hyperparathyreoidismus, bei dem die Phosphatausscheidung deutlich vermehrt ist auf die Aminosäurenausscheidung nicht nachweisbar ist (JONXIS (86))

Ob die Aminoacidurie durch eine erhöhte Aminosäurenkonzentration im Blut (z B bei Oligophrenia phenylpyruvica (Phenylbrenztraubensäure Oligophrenie)), („overflow mechanism"),oder durch verminderte Rückresorption in denTubuli bedingt ist, fast immer handelt es sich um erblich bedingte Krankheiten (Beispiel Cystinurie), bei der die Funktion bestimmter Enzymsysteme gestört erscheint Wenn das Vitamin D (und auch das Vitamin C, JONXIS und HUISMAN (88)) für die Funktion dieser Enzymsysteme notwendig ist, dann würde der „*konstitutionelle Faktor*" bei der Ätiologie der Rachitis genauer zu definieren sein

Die erhebliche Störung im Enzymsystem wäre mehr oder weniger ausgeprägt und könnte durch mehr oder weniger große Dosen von Vitamin D kompensiert werden Damit würden die „verschiedenen" Formen der „Rachitis", die gewöhnliche Rachitis, der nephrotisch glucosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis (Lignac Fanconische Krankheit), der Phosphatdiabetes (FANCONI und GIRARDET)



a



b

Abb 222 *Längsschnitt durch die Knorpel Knochen Grenze einer Rippe bei Rachitis* $8^1/_2$ Monate alter Junge

a Starke Verbreiterung der Knorpelwucherungszone mit spindeliger Auftreibung der Knorpel Knochen Grenze Der Abbau des Knorpels vom Diaphysenmark her ist gestört Färbung Haematoxylin Eosin Vergrößerung 16fach

b Schematische Zeichnung Störung der enchondralen Verknocherung bei Rachitis (aus ROTTER W Pathologisch histologischer Kurs 1949 Seite 65)

Kungl Fysiografiska Sallskapets I Lund Forhandlingar 2? (1955) 1 — 52 KARCHER H Langenbecks Arch klin chir und Dtsch Zschr Chir 27? (1953) 1 — 53 NELMANN

60 BICKEL H SAAR H S ASTLEY R DOUGLAS A A FINCH E HARRIS H und HARVEY C C Acta Paediatr

GIRARDET P Helvet paediat

und BLOOMBERG E Amer J

Med 4? (19?)

Child 27 (19?)

— 68 FANCONI

CHLESINGER B

BUTLER N und BLACK J Helvet paediatr Acta 7 (1952) 335 — 70 DAWSON J M P und CRAIG W S Lancet 1 (1954) 974 — 71 LOWE K G HENDERSON J L PARK W W und McGREAL D A Lancet 2 (1954) 101 — 72 LIGHTWOOD R und STAPLETON T Lancet 2 (1953) 255 — 73 BURNETT C H COMMONS R R ALBRIGHT F und HOWARD J E N England J Med 240 (1949) 787 — 74 CREERY R D H Lancet 2 (1953) 17 — 75 ROSE E und BOLES F

76 SCHUPBACH A und COURVOISIER B

K Mschr f Kinderhk 99 (1951) 145

und CASTLEMAN B Annals Int Med 12 (1939) 1751 — 79 FREUDENBERG E pers Mitteilung z Tet von S Buchs (80) — 80 BUCHS S Ann Paediatr 184 (1955) 364 — 81 HEYMANN W J Biol Chem 118 (1937) 371 — 82 GRAB W Mschr Kinderhk 101 (1953) 163 — 83 FANCONI G Schweiz med Wschr (1951) 908 — 84 ZWEYMÜLLER E Helvet paediatr Acta 10 (1955) 237 — 85 HUNGERLAND H Helvet paediatr Acta 10 (1955) 244 Klin Wschr 34 (1956) 1212 — 86 JONXIS J H P Helvet paediatr Acta 10 (1955) 245 — 87 STOWERS J M und DENT C E Quart J Med 16 (1947) 275 — 88 JONXIS J H P und HUISMAN T H Pediatrics 14 (1954) 238 — 89 HARNAPP G O Schweiz med Wschr (195

91 DEBRÉ R und BRISSAUD I

und DE CHASTONAY E Helvet

Zschr Kinderhk 9 (1953) 4 — 9

9 (1953) 47 — 95 SWOBODA W

Österr Zschr Kinderhk 9 (1953)

Berlin Gottingen Heidelberg 1952 — 98 ZOLLNER N Dtsch Med Wschr 80 (1955) 128 — 99 McLEAN F C und HASTINGS A B Ann J med Sc 189 (1935) 601 — 100 SARTORI E Helvet paediat Acta 10 (1955) 110 — 101 STIMMING H J und MARING H Ärztl Wschr 11 (1956) 279

103 HARTENSTEIN H J Kinderärztl Pr

T S Arch Kinderhk 51 (1956) 659 —

101 637.

abfallen, die der Phosphate ansteigen und sich eine Tetanie entwickeln Gelegentlich, besonders bei Frühgeburten sehen wir die Calcium und Phosphatkonzentration des Serums erniedrigt

Wird dem Rachitiskranken Vitamin D gegeben so setzen die Heilungsvorgänge sehr schnell ein Histologisch können die ersten Zeichen schon nach 24—48 Stunden nachgewiesen werden

Die Bedeutung des Sonnenlichts ergibt sich aus der Wirkung seiner ultravioletten Strahlen auf das 7 Dehydrocholesterin in der Haut womit auch die verschiedene geographische und jahreszeitliche Rachitishäufigkeit erklärt ist Mensch und Säugetiere vermögen 7 Dehydrocholesterin zu bilden (LANG (97) LANG und RANKE (101)) Aus diesem Grunde kann die Rachitis streng genommen nicht zu den Avitaminosen gezählt werden

Prophylaxe und Behandlung der Vitamin D Mangelzustände

Mit Beginn der neunten Lebenswoche sollen zur *Prophylaxe* täglich etwa 400 bis 800 I E Vitamin D_3 gegeben werden (Der Bedarf ist wahrscheinlich geringer (S 888))

Hat sich eine Rachitis entwickelt so reicht unter Umständen die prophylaktische Dosis d h 500—800 IE Vitamin D zur *Behandlung* nicht aus Es müssen etwa 1000 I E Vitamin D täglich gegeben werden mit dieser Dosierung erreicht man auch bei schwerer Rachitis innerhalb von drei bis vier Wochen meist ein Verschwinden der rachitischen Symptome

Bei rachitischen Frühgeburten müssen oft 10000—20000 I E täglich gegeben werden um die Rachitis zu heilen und in manchen besonders refraktären Fällen sind täglich 60000 I E oder mehr erforderlich Sind die akuten Erscheinungen abgeklungen so kann die tägliche Dosis reduziert werden

Die Angaben über die Vitamin D Dosierung sind wenig einheitlich und andere Autoren geben höhere Dosierungen an

Die „Vitaminstoß Behandlung" (HARNAPP (89)) wird vor allem in Deutschland (besonders auch bei der Behandlung der Tetanie) geübt Hierbei werden 10—15 mg Vitamin D_3 per os auf ein bis drei Tage verteilt gegeben oder die gleiche Menge injiziert

Patienten mit Rachitis bei denen die übliche Vitamin D Behandlung erfolglos bleibt (*„Vitamin D resistente Rachitis"*) sollten zunächst mit Injektionen oder Bestrahlungen mit ultraviolettem Licht behandelt werden da immer die Möglichkeit einer ungenügenden Resorption des Vitamins aus dem Magendarmkanal besteht Außerdem muß aber daran gedacht werden daß es sich um einen renal bedingten Hyperparathyreoidismus oder besondere Rachitisformen (s oben) handeln kann

Der beste Weg den Erfolg einer antirachitischen Therapie zu verfolgen ist die Methode der wiederholten Bestimmung der Calcium und Phosphatkonzentration im Serum Ist die Calciumkonzentration normal und steigt die Phosphatkonzentration auf 5 mg% in 100 cm³ Serum an so ist die Vitamin D Behandlung erfolgreich Bei der üblichen Behandlung wird dies etwa in zehn Tagen erreicht Nach einem Vitamin D Stoß sind diese Veränderungen meist schon am fünften oder sechsten Tage eingetreten Ohne Kontrolle der Calcium und Phosphatwerte und ohne Röntgenkontrolle ist eine Kontrolle der Vitaminwirkung schwierig da die klinische Besserung zunächst weniger deutlich in Erscheinung tritt (Langsames Zurückgehen der Deformationen der Knochen Besserung der Muskelfunktion usw)

bilanz wird negativ und wir sehen „metastatische Verkalkungen". Dieser Prozeß ergreift meist die Nierentubuli, das Herz, die Blutgefäße, die Bronchien und den Magen. Diese Organe zeigen ebenso wie die Leber Reizung und Degeneration. Die Tiere verlieren schnell an Gewicht, zeigen starke Durchfälle und sterben im Verlauf von 5 bis 14 Tagen. Werden kleinere Dosen gegeben, dann kann das Tier überleben und die beschriebenen Veränderungen bleiben für wenigstens etwa 6 Monate bestehen. Wird eine sehr wenig Calcium und Phosphat enthaltende Diät gegeben, so ist es möglich, die Verkalkung zu verhindern, während die degenerativen Vorgänge eintreten.

Beim Menschen sind die Folgen von Vitamin D-Überdosierung verschiedentlich beobachtet worden (Debré und Brissaud (91), Fanconi und Chastoney (92)).

Eine genauere Untersuchung konnte infolge schwerer Unglücksfälle 1951 in Österreich durchgeführt werden, wo einige 20 Kinder versehentlich über Tage und Wochen 1—3 Millionen I.E. Vitamin D_2 täglich erhielten.

Die Zeichen der Vitamin D-Überdosierung sind Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Durst, Obstipation, Fieber, Bauchschmerzen, Conjunctivitis, auffallende Blässe, Müdigkeit, gelegentliche Durchfälle, Krämpfe (Ruziczka (93), Boltz und Wolkart (94)).

Im Röntgenbild sehen wir abnorme Kalkeinlagerungen in der Wachstumszone der Röhrenknochen, d. h. in der Metaphyse und gleichzeitig Kalkverarmung bis zur diffusen Osteoporose der Diaphyse, kalkhaltige periostale Appositionen, Kalkeinlagerungen in der Falx cerebri und dem Tentorium cerebelli und Weichteilverkalkungen: Gefäße, periartikuläres Gewebe, Lungen und Nieren (Swoboda (95)).

Im Serum findet sich eine Hypercalcämie, erniedrigte Serumphosphatase, leichte Hyperphosphatämie, Hyperproteinämie mit relativer Hypoalbuminämie und Verminderung der γ-Globulinfraktion. Diese Veränderungen sind nicht immer gleichzeitig vorhanden (Kolbl (96)).

Solange keine Niereninsuffizienz besteht, braucht die Giftwirkung des Vitamin D nicht so sehr gefürchtet zu werden. Das beste Zeichen dafür, daß Gefahr besteht, ist das Verhalten der Calciumkonzentration im Serum; ist diese größer als 12 mg%, so muß die Medikation abgebrochen oder die Dosierung vermindert werden. Die Phosphatwerte des Serums steigen nicht so schnell an. Es scheint, daß die metastatische Verkalkung schon beginnt, ehe die Calciumkonzentration im Serum erhöht ist. Eine gute Möglichkeit, die Vitamin D-Wirkung zu kontrollieren, stellt die Harnanalyse dar. Nach sehr großen Vitamindosen steigt die Calciumkonzentration im Harn erheblich an und es können Kalkzylinder erscheinen.

Die Behandlung der D-Hypervitaminose muß natürlich in der Unterbrechung der Vitamin D-Zufuhr bestehen. Weiter muß die Calciumzufuhr so gering wie irgend möglich gestaltet und reichlich Flüssigkeit (evtl. als parenterale Infusion) zugeführt werden. Ist der *Phosphatgehalt des Serums erhöht, so ist auch die Phosphatzufuhr* mit der Nahrung möglichst niedrig zu halten. Außerdem kann man durch Gaben von Aluminiumhydroxyd die Phosphatresorption im Darm vermindern. Der Patient soll sich viel bewegen, damit nicht eine Inaktivitätsatrophie des Knochengewebes den Calcium- und Phosphatgehalt des Serums weiter erhöht (Albright und Reifenstein).

Calcium- und Phosphatstoffwechsel der Zähne

Hypoparathyreoidismus kann zu ungenügender Verkalkung des Dentins und Hypoplasie des Zahnschmelzes führen. Tierexperimente machen es wahrscheinlich, daß das Vitamin D in ausreichender Menge vorhanden sein muß, um Störungen der Zahnentwicklung zu vermeiden. Vitamin D-Mangel bedingt ungenügende Verkalkung, Hypo-

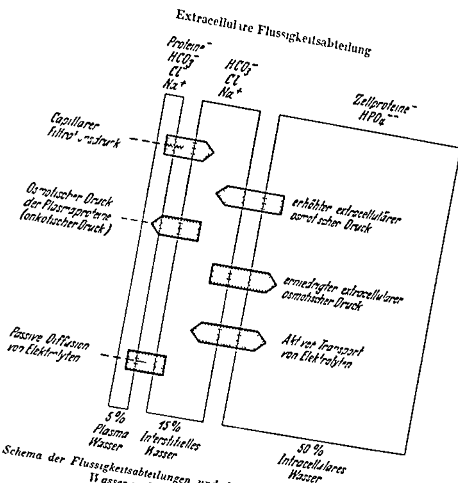


Abb 224 *Schema der Flussigkeitsabteilungen und der Faktoren welche die Verteilung von Wasser und Elektrolyten beeinflussen*

Die *extracellulare Flussigkeitsabteilung* stellt die wäßrige Umwelt der Zelle dar das *milieu interieur* von CLAUDE BERNARD in dem die Zelle leben und ihre Funktionen ausuben kann Sie bildet auch das verbindende Medium zwischen den Zellen und den Organen die den Austausch mit der außeren Umwelt besorgen, den Lungen den Nieren der Haut und dem Magendarmkanal Die extracelluläre Abteilung wird weiter aufgeteilt in das Plasma, d h die intravasculäre Fraktion und in die interstitielle Flussigkeit d h die extravasculäre extracelluläre Fraktion (Abb 224) Das Plasma betragt ungefähr 5% und die interstitielle Flussigkeit etwa 10—15% des gesamten Korpergewichtes (Tab 121) Der Unterschied in der Zusammensetzung dieser beiden extracellulären Fraktionen besteht hauptsächlich in dem hohen Proteingehalt des Plasmas Bezuglich Elektrolytgehalt und zusammensetzung sind sie nicht sehr verschieden (Abb 225), der geringe Unterschied ist durch den Gibbs Donnan Effekt der nicht diffundierenden Proteine zu erklären der zu einem elektrolytischen und osmotischen Gleichgewicht fuhrt Bei diesem Gleichgewicht ist der Gehalt an Anionen auf der Seite der Membran wo die hohere Proteinkonzentration herrscht, geringer

Unter den Ionen in der extracellularen Flussigkeit uberwiegen Natrium und Chlorid Die Kationen Kalium, Calcium und Magnesium sowie die Anionen Bicarbonat Sulfat, Phosphat und organische Anionen sind in geringerer Konzentration vorhanden Bei verschiedenen Stoffwechselstorungen konnen in den Konzentrationen dieser Ionen starke Veränderungen auftreten





Abb 223 *Kalkmetastasen bei renaler Osteomalacie als Folge einer chronischen Glomerulonephritis mit Acidose* Vergl Abb 219a—c

a Lunge Ausgedehnte Kalkablagerungen (tiefschwarz gefärbt) in den Alveolarwänden besonders pericapillär Kalknachweis nach Kossa Vergrößerung 150fach

b Niere Ungewöhnliche Verkalkung (tiefschwarz gefärbt) der hyalinisierten Glomeruli sowie der Basalmembran zahlreicher gewundener Harnkanälchen Kalknachweis nach Kossa Vergrößerung 22fach

Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration

Anstieg der Calcium- oder Phosphatkonzentration oder beider

Abnahme des Gesamtelektrolytgehaltes

Abnahme des Eiweißgehaltes des Plasmas

Metastatische Verkalkungen beobachten wir im Verlauf eines Hyperparathyreoidismus einer D Hypervitaminose bei sogenannter renaler Rachitis und renaler Ostitis fibrosa weniger häufig beim multiplen Myelom und anderen Erkrankungen die mit Zerstörung des Knochens einhergehen (S 890)

Obwohl Hypercalcämie Hyperphosphatämie Niereninsuffizienz und Prozesse die mit Knochenzerstörungen einhergehen die Ausfällung der Kalksalze begünstigen sind wahrscheinlich oft lokale Veränderungen im Gewebe selbst die Ursache für die Ausfällung der Calciumsalze

Bei der *dystrophischen Verkalkung* findet sich die Ablagerung von Kalksalzen in totem degeneriertem oder ernährungsgestörtem Gewebe wie z B im Bereich eines Infarktes in nekrotischem oder fettig degeneriertem Gewebe verkästen Tuberkeln und atheromatösen Herden in der Gefäßintima Diese Form der Verkalkung ist das häufigste Ereignis und ist nicht mit einem abnormen Calcium und Phosphatstoffwechsel verknüpft Andererseits erfolgt die Ablagerung von Calciumphosphat in totem oder ernährungsgestörtem Gewebe infolge verminderter Kohlendioxydspannung und verminderter Wasserstoffionenkonzentration leichter wenn Hypercalcämie oder Hyperphosphatämie bestehen wie dies bei Hyperparathyreoidismus oder Vitamin D Vergiftung vorkommt

In seltenen Fällen finden sich Kalkablagerungen in oder unter der Haut

Die *Calcinosis circumscripta* stellt die häufigste Form dieser Calcinose dar Das verkalkte Gewebe ist oberflächlich in der Haut gelegen, findet sich fast immer in d n

Bei der Betrachtung der Korperflussigkeiten besteht leicht die Neigung sie als unbewegliche Massen in ihren verschiedenen Abteilungen anzusehen Diese Auffassung ist irrig denn die Korperflussigkeiten sind in einem Zustand dauernden Austausches Zellmembranen und Gefäßwände bilden zwar Grenzen die aber von Flussigkeiten mit Hilfe der *bekannten Krafte* von Diffusion Osmose aktivem Transport und hydrostatischem Druck uberschritten werden konnen

Diffusion erfolgt entsprechend einem Konzentrationsgefälle zwischen zwei Phasen oder Teilen einer Losung die sich lediglich durch eine ungleiche Verteilung unterscheiden wie sie durch Zugabe oder Wegnahme von gelosten Substanzen oder von Losungsmitteln entstehen kann Die geloste Substanz bewegt sich dabei in Richtung auf die niedrigere Konzentration Die dafur notwendige Energie entstammt dem Vorgang der eingangs den Konzentrationsunterschied zustande brachte

Osmose ist die Bewegung von Flussigkeit infolge einer osmotischen Druckdifferenz welche auftritt wenn eine geloste Substanz auf eine von zwei Flussigkeitsabteilungen die durch eine semipermeable Membran getrennt sind beschränkt bleibt oder dort in hoherer Konzentration vorkommt Die Flussigkeit wandert in Richtung auf die hohere Konzentration der nichtdiffusiblen gelosten Substanzen Die kinetische Energie fur diese Bewegung stammt ebenfalls aus dem Vorgang der zunächst den Konzentrationsunterschied erzeugte

Aktiver Transport einer gelosten Substanz ist auf ein besonderes Transportsystem beschrankt und verbraucht Energie Er kann mit oder gegen ein Konzentrationsgefalle erfolgen gewohnlich arbeitet er dagegen Die notwendige Energie kommt vorwiegend aus *den biologischen Oxydationen Das Ergebnis des Vorgangs hängt von* dem Verhalten der ubrigen Bestandteile der Flussigkeitsabteilungen ab Konnen die gelosten Substanzen frei diffundieren so wandern sie in einer dem aktiven Transport entgegengesetzten Richtung besteht diese Moglichkeit nicht so *kommt es zu einer* osmotischen Druckdifferenz und im weiteren zu einer Bewegung von Losungsmittel in der gleichen Richtung In beiden Fällen wird eine Wiederherstellung des Gleichgewichtes angestrebt

Flussigkeitsbewegung kann auch die Folge eines *hydrostatischen Druckgradienten sein In diesem Fall wird die Zusammensetzung* zweier Abteilungen nicht durch die Konzentration der gelosten Substanzen oder ihre Fahigkeit durch eine Membran zu dringen bestimmt sondern durch den hydrostatischen Druck Die Flussigkeit *bewegt sich in die Abteilung niedrigeren Druckes bis Druckausgleich erreicht* ist

Als *Fluß* (flux) bezeichnet man die Menge eines bestimmten Ions die auf Grund eines der eben geschilderten Mechanismen in der Zeiteinheit in einer Richtung bewegt wird Die *Wechselzahl* ist die Summe der Flusse in beiden Richtungen (Anstelle des biochemisch korrekten Ausdruckes Wechselzahl ist auch der Ausdruck Umsatz gebrauchlich) Ist der Fluß in einer Richtung großer als in der anderen kann man von *Nettofluß* sprechen Ist er in beiden Richtungen gleich groß besteht kein Nettofluß obwohl die Wechselzahl hoch sein kann

An der Aufrechterhaltung des dynamischen *Gleichgewichtes zwischen den* Flussigkeiten des Korpers sind mehrere oder alle der eben beschriebenen Krafte gleichzeitig beteiligt Im folgenden wird versucht den Zusammenhang dieser Krafte und ihrer Beziehungen zu dem aus drei *Abteilungen bestehenden* Flussigkeitssystem des Korpers darzustellen

tion von Magnesiumsalzen hervorgerufen werden kann, läßt sich durch Injektion von Calciumsalzen verhindern oder abschwächen. Weiter wird im Tierexperiment die Wirkung eines Magnesiummangels durch Calciumgaben verschlimmert und durch Einschränkung der Calciumzufuhr gemildert.

Resorption und Ausscheidung des Magnesiums und Magnesiumbedarf

Die Resorption des Magnesiums im Darm ähnelt in vieler Hinsicht der des Calciums; sie wird durch vermehrte Fett-, Phosphat-, Calcium- und Alkalizufuhr herabgesetzt, da durch die Zufuhr dieser Stoffe die Löslichkeit der Magnesiumsalze vermindert wird. Vitamin D scheint keinen Einfluß auf die Magnesiumresorption im Darm auszuüben. Unter normalen Bedingungen werden 50—80% des ausgeschiedenen Magnesiums mit dem Stuhl (Galle und Darmsäfte) und der Rest mit dem Harn ausgeschieden. Die Magnesiumausscheidung im Harn wird durch Zufuhr von Verbindungen, die eine Acidose herbeiführen (Salzsäure, Ammoniumchlorid), gesteigert, während das Parathormon einen nur geringen und vorübergehenden Einfluß ausübt. Hyperthyreose oder Hyperparathyreoidismus haben keinen Einfluß auf den Magnesiumstoffwechsel, worin sich ein deutlicher Unterschied zum Calciumstoffwechsel zeigt. Parenteral zugeführte Magnesiumsalze werden zu 70—90% mit dem Harn ausgeschieden. Der Magnesiumbedarf ist nicht genau bekannt, da bei Erwachsenen sowohl bei hoher wie auch bei niederer Magnesiumzufuhr ein Gleichgewicht gefunden wurde, während Säuglinge und Kinder unabhängig von der Zufuhr sehr wechselnde Bilanzen zeigen. Für Erwachsene wird die Zufuhr von 0,2—0,6 g Magnesium täglich als ausreichend angesehen. Die Hauptquellen für die Magnesiumzufuhr sind die grünen Gemüse, da das Chlorophyll sehr viel Magnesium enthält.

Hypermagnesiämie führt zunächst (bei einer Magnesiumkonzentration im Serum von etwa 5 mg%) zur Beruhigung und leichter Benommenheit, später (bei etwa 18—20 mg%) zu tiefem Coma. Als Antidot ist die parenterale Verabfolgung von Lösungen von Calciumsalzen wirksam.

Einen wesentlichen Abfall der Magnesiumkonzentration im Serum hat man im Tierexperiment durch praktisch magnesiumfreie Ernährung herbeiführen können (bis zu etwa 0,2—0,3 mg%). Beim Rind wird eine Hypomagnesiämie bei der sogenannten „Grastetanie" beobachtet, die mit neuromuskulärer Übererregbarkeit, Ruhelosigkeit, Krämpfen und Bewußtlosigkeit einhergeht. In den Tierexperimenten erscheinen Vasodilatationen, Hyperämie, Übererregbarkeit, später Kachexie und Nierenschädigungen (wie Nephrose, periglomeruläre Fibrose, Verkalkungen), Myocarddegeneration und Myocardfibrose als Hauptsymptome. Der Calciumgehalt der Gewebe ist vermehrt (im Herzmuskel bis auf das Doppelte, in der Niere bis auf das Fünfzehnfache). Irgendein entsprechendes Krankheitsbild ist beim Menschen bisher nicht beobachtet worden, nur ist ein relativ vermehrter Magnesiumgehalt der Knochenasche bei Patienten beobachtet worden, die mit einer Rachitis oder Osteomalacie gestorben sind. Im Verlauf des Hyperthyreoidismus ist ein Anstieg der nicht diffusiblen Form des Magnesiums im Serum (von 15—30% auf 25—60% des Gesamtmagnesiums) beobachtet worden, der nach Jodbehandlung oder partieller Thyreoidektomie zur Norm zurückkehrte. Umgekehrt zeigten Patienten mit Myxödem auffallend niedrige Werte (für den nicht diffusiblen Anteil des Magnesiums bis zu 5% des Gesamtmagnesiums). Über die Bedeutung dieser Veränderungen ist nichts bekannt.

GERAGHTY (88) bei Untersuchungen zur Bestimmung des Plasmavolumens angewandt unter Benutzung eines roten Farbstoffes. Setzt man einem Becherglas mit destilliertem Wasser 1 g Kochsalz zu und findet nach dem Mischen eine Konzentration 0,01 g/cm³, so ergibt sich das Volumen des Wassers zu 100 cm³. Das zugrunde liegende Prinzip ist die Gewichtsgleichheit der gelösten Substanz vor und nach Verdünnung. Als Gleichung ausgedrückt: $V_2 = \frac{C_1 V_1}{C_2}$. Dabei ist C_1 die Konzentration und V_1 das Volumen der gelösten Substanz vor Verdünnung, C_2 und V_2 sind die entsprechenden Größen nach der Verdünnung. Die Gleichung wird nach V_2 aufgelöst. (Im obigen Beispiel ist das Gewicht des trocken zugesetzten Kochsalzes gleich $C_1 V_1$.)

Die Anwendung von Isotopen hat es möglich gemacht, die Menge physiologisch wichtiger Elemente im lebenden menschlichen Körper ebenfalls nach dem Prinzip der Verdünnung zu messen. Wird die Endkonzentration der verdünnten Substanz, sei sie nun ein Farbstoff, ein Ion oder ein Isotop, als Gewicht pro Volumen (mg/l) gemessen, so hat das Ergebnis die Dimension eines Volumens und muß als „Volumen" bezeichnet werden. Solche Verdünnungsvolumina nennt man „Raum" („space"), „Volumen" („volume"), oder „Phase" („phase"). Wird eine bekannte Menge eines Isotops zugeführt und ihre Verdünnung in dem natürlichen „Bruder" bestimmt (unter gleichzeitiger Messung der Ausscheidung), so hat das Ergebnis die Dimension einer Masse oder eines Gewichtes. Im Gleichgewicht ist die Menge des natürlichen Elements, durch die das Isotop verdünnt wurde, umgekehrt proportional der „spezifischen Aktivität", d. h. der Konzentration des künstlichen Isotops im natürlichen. Diese Menge wird auch als der Gehalt des Körpers an „austauschbarem" Element bezeichnet; in Fällen vollständigen Austausches erhält man die gesamte Menge des natürlichen Elementes im Körper.

Plasma-, Erythrocyten- und Blutvolumen

Die Zuverlässigkeit der Verdünnungsmethode mit Evans Blue für die *Bestimmung des Plasmavolumens* ist allgemein anerkannt, wenn auch das nachgewiesene Volumen etwas größer als das wahre Volumen sein mag. Der durchschnittliche Wert beträgt 45 cm³/kg Körpergewicht oder 4—5% des Körpergewichtes.

Das *gesamte Erythrocytenvolumen* wird mit Hilfe von Erythrocyten, die mit radioaktivem Eisen, Phosphat oder Chrom markiert sind, bestimmt (136, 159). Die letzte Methode ist befriedigend und allgemein gebräuchlich. Das Erythrocytenvolumen beträgt im Mittel 31,8 cm³/kg Körpergewicht oder 3% des Körpergewichtes.

Es ist allgemein anerkannt, daß die genaueste Messung des *Blutvolumens* in vivo auf der gleichzeitigen Messung beider Volumina durch zwei Substanzen, z. B. Evans Blue für das Plasma- und radioaktives Chrom für das Erythrocytenvolumen beruht, wobei die Summe der beiden Größen das gesamte Blutvolumen ergibt.

Gesamtkörperwasser, extracelluläre und intracelluläre Flüssigkeit

Die beste Bestimmung des *gesamten Körperwassers*, einer Größe, die von Natur aus genau definiert ist, erfolgt unter Verwendung von Deuteriumoxyd (schwerem Wasser) oder Tritiumoxyd (radioaktivem Wasser).

Die Ergebnisse (in Prozenten des Körpergewichtes) stimmen bei beiden Methoden gut überein, 55,9—70,2% bei Verdünnung von Deuteriumoxyd (59, 171), 57—68% bei Tritiumoxydverdünnung (128, 143). Antipyrin wird zwar nur sehr langsam ab-

Stoffwechsel des Wassers und der Elektrolyte

Von

Hanns C Moll und Guy W Daugherty

Der Wert des gesamten austauschfähigen Kaliums liegt wahrscheinlich 2—10% unter dem des gesamten Kaliums im Körper da in den 24 Stunden der Untersuchung einige Kaliumionen in Erythrocyten und Knochen nicht mit dem zugeführten Isotop ausgetauscht werden

Der Wert für das austauschfähige Kalium beträgt im Mittel 46 3 mval/kg Körpergewicht (43) Die Menge innerhalb der Zellen erhält man durch *Subtraktion des* extracellularen Kaliums vom gesamten austauschfähigen Kalium

Intracellulares Kalium — *gesamtes austauschfähiges Kalium* — (Volumen der extracellularen Flüssigkeit Kaliumkonzentration im Plasma)

Die mittlere Konzentration des Kaliums in der intracellularen Flüssigkeit hängt natürlich davon ab welche Methode für die Bestimmung der extracellularen Flüssigkeit verwendet wurde, die angegebenen Zahlen liegen zwischen 106—138 mval/l (43 117)

Das *gesamte austauschbare Natrium* macht nur 82% des Gesamtnatriums im Körper aus wie ein Vergleich von Gewebeanalysen mit Austauschversuchen ergibt Von den verbleibenden 18% nimmt man an, daß sie die nicht austauschbare Fraktion des Natriums im Knochen darstellen Die gesamte Menge austauschbaren Natriums ist *größer als das Produkt aus dem Volumen der extracellularen Flüssigkeit und der* Natriumkonzentration im Serum Dies erklärt sich daraus daß Natrium auch *intracellular in einer Konzentration von 35 mval/l Zellwasser vorliegt* (99) Die gewöhnlich angewandte Berechnung für die Bestimmung des gesamten austauschfähigen Natriums (bei *Anwendung der Isotopenverdünnungsmethode*) ist folgende (58 67)

$$\text{Gesamtes austauschbares Na} = \frac{\text{injiziertes } ^{24}\text{Na} - \text{ausgeschiedenes } ^{24}\text{Na}}{\text{Serum } ^{24}\text{Na} \,/\, \text{Serum Na Konzentration}}$$

Der mittlere Wert beträgt 41 9 mval/kg Körpergewicht bei Männern und 39 5 mval/kg Körpergewicht bei Frauen

Durch die Verdünnungsmethoden erhält man verschiedene äußerst wichtige Aussagen über die Zusammensetzung des Körpers Noch bis vor kurzem waren Untersuchungen über Veränderungen der Körperzusammensetzung im wesentlichen abhängig von der Bestimmung von Aufnahme und Ausscheidung und der daraus möglichen Berechnung der Bilanz In der klinischen Praxis ist diese Methode immer noch wertvoll vergleicht man Bilanzuntersuchungen mit Verdünnungsmethoden so wird ihre Begrenzung jedoch offensichtlich (178)

Physiologie der Körperflüssigkeiten und der Elektrolyte

Wasser

Leben ist ohne Wasser nicht möglich Alle Stoffwechselvorgänge die das Leben ausmachen finden in wäßriger Lösung statt Wasser ist der wichtigste Bestandteil des lebenden Organismus Wenn der Gehalt an ... ist so ist er doch keine statische Größe Jec... wassers gegen exogenes Wasser in der Nahrung ausgetauscht ... ungefähr 50% des gesamten Körperwassers ... Dieser Befund ist in guter Übereinstimmung ... eine biologische Halbwertszeit des D_2O von 9 3

Einleitung

Unter den Fortschritten die für die Praxis der Medizin in den letzten zwanzig Jahren gemacht wurden, dürfte keiner bedeutender sein als der auf dem Gebiet der Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie. Diese Entwicklung kann als Ausdruck einer fortschrittlicheren Ausbildung angesehen werden. Während früher nur Wenige mit biochemischem Interesse ein brauchbares Wissen über diesen Gegenstand besaßen, verfügen heute fast alle Ärzte über einige Kenntnisse des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

Das Verständnis für die Zusammenhänge ist dadurch leichter geworden, daß Chemiker einfache Methoden zur Bestimmung der Bausteine des Körpers entwickelten, das Konzept der „Räume" („spaces") sich heranbildete, es üblich wurde, Konzentrationen in verständlichen und brauchbaren Größen auszudrücken und daß durch zahlreiche Untersuchungen die Veränderungen in der Zusammensetzung und in der Konzentration der Körperflüssigkeiten bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen aufgeklärt wurden. Soweit wir heute wissen, beruht die Regulierung des Körperwassers und der Elektrolyte normalerweise auf einer Reihe komplexer und genau aufeinander abgestimmter Reaktionen. Wenn sich unsere Kenntnisse über die Abweichung vom Normalen auch stark erweitert haben, so ist doch unser Wissen über die Mechanismen, die den normalen Zustand aufrechterhalten, noch nicht groß genug, um in allen Fällen die Pathophysiologie des Wasser- und Elektrolythaushaltes aufzuklären.

Trotz des berechtigten Stolzes über das bereits Erreichte darf doch nicht übersehen werden, daß wegen der Wechselbeziehungen der verschiedenen Elektrolyte des Körpers untereinander eine Abweichung vom Normalen fast nie nur eine Substanz betrifft, sondern immer Teil eines mehr oder weniger abnormen Elektrolytspektrums ist.

Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten

Die Körperflüssigkeiten bestehen aus Wasser und vielen organischen und anorganischen Substanzen, die darin gelöst sind. Das Wasser ist für den Körper kein zusammenhängendes Medium — wie das Meer für viele Einzeller —, und die darin gelösten Substanzen haben deshalb nicht überall die gleichen Konzentrationen. Wasser wird ständig vom Körper aufgenommen und wieder abgegeben, auch entsteht es durch die Oxydationsvorgänge in den Zellen (S. 14) und bewegt sich dauernd durch alle Teile des Körpers. Elektrolyte, d. h. dissoziierte organische oder anorganische Salze werden ebenfalls wie das Wasser aufgenommen und ausgeschieden und wandern wie dieses zwischen den verschiedenen Teilen des Organismus. Die Körperflüssigkeiten sind innerhalb des Körpers in zwei Hauptphasen aufgeteilt, in die extracelluläre und in die intracelluläre Abteilung (compartment) (Abb. 221).

resorbiert Wurden dem Harn keine weiteren Substanzen zugesetzt oder entzogen so bliebe er isoosmotisch Unter diesen Bedingungen erforderten osmotisch aktive Substanzen wie Harnstoff Kreatinin und Elektrolyte die gleichzeitige Ausscheidung einer osmotisch entsprechenden Menge Wasser Dieses Volumen das notig wäre um im Harn den gleichen osmotischen Druck wie im Plasma zu erzeugen ausgedruckt in cm³/min wird *osmolare Clearance* genannt In Wirklichkeit finden naturlich zusammen mit der Wasserruckresorption in den Nierentubuli große Veranderungen im Elektrolytgehalt und im osmotischen Druck statt

Ist der Korper uberhydratisiert so wird die Wasserbilanz durch die Ausscheidung eines Harns mit niedrigerem osmotischem Druck als dem des Plasmas (osmotisch verdunnter Harn) aufrechterhalten bei Dehydratation wird ein osmotisch konzentrierter Harn ausgeschieden Man kann also sagen daß der Harn je nach den Bedurfnissen des Korpers einen Überschuß oder ein Defizit von Wasser verglichen mit der osmolaren Clearance besitzen kann den Überschuß nennt man osmotisch freies Wasser Es wird während einer Wasserdiurese ausgeschieden kann aber im Verlauf einer Antidiurese die im dehydratisierten Korperzustand eintritt vollig ruckresorbiert werden Der Mechanismus der Ruckresorption von Wasser innerhalb der Nierentubuli steht in enger Beziehung mit der Ruckresorption osmotisch aktiver Ionen Im proximalen Tubulus folgt dem aktiv resorbierten Natrium das Wasser in entsprechenden Mengen das Filtrat bleibt also isoosmotisch Die Hohe der Wasserruckresorption in diesen Bereich kann nicht beeinflußt werden und wird deshalb als obligatorisch bezeichnet

In den distalen Tubulus gelangt ein mit dem Plasma isoosmotischer Harn Die Bildung von osmotisch freiem Wasser geschieht durch die Resorption osmotisch aktiver Substanzen wie Natrium Chlorid und anderer Ionen in diesem Abschnitt des Nephrons Daraus folgt daß die maximale Wasserdiurese die im Mittel 13 cm³ pro 100 cm³ Glomerulusfiltrat beträgt nur aufrechterhalten werden kann wenn der distale Ruckresorptionsmechanismus fur Natrium voll betatigt wird Die Wasserdiurese ist nicht maximal wenn wegen verringerter Filtration im Glomerulus und vermehrter Ruckresorption von Natrium im proximalen Tubulus die Zahl der Natriumionen die in das distale Segment gelangen deutlich verringert ist In diesem Fall ist die Wassermenge die in den distalen Tubulus gelangt ebenfalls verringert die volle Fahigkeit des distalen Tubulus Natriumionen ruckzuresorbieren wird nicht ausgenutzt und die ausgeschiedene freie Wassermenge ist klein Das osmotisch freie Wasser wird wahrend der Antidiurese bei Dehydratation vollkommen ruckresorbiert Diese Ruckresorption wird fakultativ genannt weil sie unter der Kontrolle physiologischer Mechanismen steht Veränderungen in der fakultativen Wasserruckresorption wie sie im Übergangsstadium zwischen Diurese und Antidiurese auftreten werden durch das antidiuretische Hormon das von der Neurohypophyse freigesetzt wird gesteuert Das antidiuretische Hormon bewirkt eine verstärkte Ruckresorption von osmotisch freiem Wasser (172)

Der Verlust von Wasser durch den *Stuhl* betragt beim Erwachsenen bei Normalkost 80—150 cm³/Tag Diese Menge kann bei einer Gemusekost ansteigen und ist bei Diarrhoe wesentlich erhoht Bei Dehydratation nimmt sie stark ab

Der *insensible Wasserverlust* ist die obligatorische Wassermenge die ohne sichtbares Schwitzen von der Hautoberfläche oder den Lungen abgegeben wird Sie ist umgekehrt proportional der relativen Feuchtigkeit der Luft (S 41) pro Gramm Wasser werden 0 58 Cal verbraucht Bei gewohnlicher Zimmertemperatur werden 25% der

Tabelle 121 *Mittelwerte der normalen Verteilung des Körperwassers in Prozenten des Körpergewichtes*

		Prozente des Körpergewichtes	Methode	Literaturstelle
a	Plasmavolumen	5	Evans blue	74 136 159
b	Extracelluläre Flüssigkeit	17	Thiosulfat	35
c	*Interstitielle* Flüssigkeit	12	berechnet (b—a)	
d	*Intracelluläre* Flüssigkeit	43	berechnet (e—b)	
e	gesamtes Körperwasser	60	D_2O	59 128 13[illegible] 143 171

Die *intracelluläre Abteilung* enthält ungefähr 50% des Körpergewichtes in Form von Wasser. Diese Flüssigkeit innerhalb der Zellen wird durch die Zellmembran begrenzt, durch welche sie bei verändertem osmotischem Druck passieren kann. Die wichtigsten Ionen der intracellulären Flüssigkeit sind Kalium, Magnesium und eine geringe Menge Natrium als Kationen, Phosphate und Proteine als Anionen.

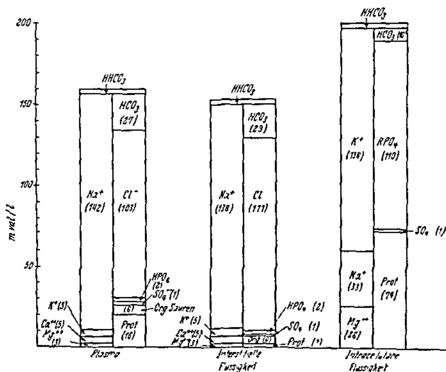


Abb. 225. *Normale Zusammensetzung von Plasma, interstitieller Flüssigkeit und intracellulärer Flüssigkeit.* Die Zahlen in Klammern unter den Ionen geben die Konzentrationen in mval/l an

rechterhalten wird CONWAY (41) spricht von einer „Redoxpumpe", die von der Wirkung bestimmter Enzyme abhängen soll Beide Hypothesen beruhen auf einem Energieumsatz *in einem biophysikalischen Vorgang* Es ist nachgewiesen daß die intracellulare Natriumkonzentration sich umgekehrt verhält wie die extracellulare Wasserstoffionenkonzentration Sie nimmt mit zunehmendem pH der extracellularen Flüssigkeit zu und mit abnehmendem pH der extracellularen Flüssigkeit ab Cellulare Anoxie wie beim Schock Störungen des Zellstoffwechsels wie bei der diabetischen *Acidose oder dem Herzversagen* chronische Allgemeinkrankheiten und akute Nekrosen der Nierentubuli stören entweder die Bildung oder die Verwertung der Energie die notwendig ist um die normalen Natrium und Kaliumkonzentrationsgradienten an der Zellmembran aufrechtzuerhalten Ist die zugrunde liegende Störung reversibel so führt deren erfolgreiche Therapie auch zur Normalisierung des Natriumgradienten *kann die Grundkrankheit nicht behandelt* werden hat selbst die energische Zufuhr von Natriumionen wenig oder keine Wirkung auf die Wiederherstellung der Natriumkonzentration in der extracellularen Flüssigkeit und kann für den Patienten gefährlich werden

Im Knochen sind etwa 46% des gesamten Natriums des Körpers enthalten (1??) Untersuchungen mit radioaktivem Natrium haben gezeigt daß 35—45% des Natriumgehaltes des Knochens innerhalb 24 Stunden mit dem Natrium des Kreislaufes ausgetauscht werden können Der Rest wird auch innerhalb von vier Wochen nicht ausgetauscht wie entsprechende Untersuchungen gezeigt haben (57 86) In ausgewachsenen Tieren können 6—13% des Natriums im Knochen durch Hyponatriämie mobilisiert werden Der Unterschied zwischen diesen Zahlen zeigt daß das austauschfähige Natrium im Knochen nicht mit dem verfügbaren identisch ist (41) Durch Tierversuche konnte ein Verlust von Knochennatrium bei der hyperchlorämischen Acidose bei akutem Natriummangel und bei Unterfunktion der Nebenniere nachgewiesen werden Die Annahme daß retiniertes Natrium das nicht im Harn und im extracellulären Raum nachgewiesen werden kann ausschließlich in die Zellen eindringt ist nicht mehr sehr wahrscheinlich weil das Knochennatrium leichter als das intracellulare Natrium ausgetauscht wird (12?) Bei Natriumersatztherapie muß berücksichtigt werden daß das Knochennatrium bei Hyponatriämie vermindert sein kann

Unter normalen Bedingungen nimmt der Körper mehr Wasser und Natriumionen als seinem Bedarf entsprechen auf Die Natriumausscheidung geschieht normalerweise durch Harn und Schweiß Obwohl der Schweiß im Vergleich zum Plasma gewöhnlich hypoton ist kann er bei starken Belastungen zur Quelle eines beträchtlichen Natriumverlustes (20—180 mval in 1—3 l pro Stunde) werden und muß deshalb bei Ersatzbehandlung sorgfältig berücksichtigt werden (39) *Die Aufrechterhaltung einer* relativ konstanten Natriumkonzentration im Serum hängt von der Fähigkeit des Körpers die renale Ausscheidung des Ions zu variieren ab Im Glomerulusfiltrat ist Natrium in der gleichen Konzentration wie im Plasma enthalten Die Rückresorption geschieht zum Teil im proximalen (80—85%) und zum Teil im distalen (15—20%) Tubulus *Die komplexe Natur des Rückresorptionsmechanismus für* Natrium wird offensichtlich wenn man seine vier wesentlichen Faktoren berücksichtigt die Natriumkonzentration im Plasma und im Primärfiltrat sowie die Rückresorptionsrate im proximalen und im distalen Tubulus Die Natriumausscheidung beträgt in der Regel weniger als ein Prozent der Menge im Primärfiltrat Wenn der Körper *gezwungen ist Natrium extrem zu konservieren* und gleichzeitig Wasser auszuscheiden kann die Konzentration des Natriums im Harn bis auf 3 mval/l fallen ver

Die Aufrechterhaltung des Plasmavolumens und die *Verteilung der extracellularen Flussigkeitsabteilung auf ihre zwei Unterabteilungen Plasma und interstitielle Flussigkeit* ist im wesentlichen das Ergebnis eines Gleichgewichtes zwischen dem hydrostatischen Druck in den Capillaren und dem osmotischen Druck der Plasmaproteine Der hydrostatische Druck auf der arteriellen Seite der Capillaren liegt etwa bei 30 mm Hg während der hydrostatische Druck der interstitiellen Flussigkeit um die Capillaren ungefähr 8 mm Hg ausmacht der wirksame hydrostatische Druck ist die Differenz aus beiden also etwa 22 mm Hg *Die Proteinkonzentration des Blutes ist wesentlich* hoher als die der interstitiellen Flussigkeit Der osmotische Druck der Blutproteine betragt normalerweise etwa 25 mm Hg der der interstitiellen Flussigkeit ungefahr 10 mm Hg so daß sich als Wert fur den effektiven osmotischen Druck ungefahr 15 mm Hg ergeben Dies bedeutet daß eine Kraft von etwa 7 mm Hg wirksam wird um Wasser am arteriellen Ende aus den Capillaren nach außen zu drängen In der Praxis ist der Nettofluß von Wasser durch die Capillarwand der Differenz zwischen dem hydrostatischen Druck innerhalb der Capillaren und dem osmotischen Druck der Plasmaproteine (dem onkotischen Druck des Plasmas) proportional Liegt der hydrostatische Druck uber dem osmotischen der Proteine dringt Flussigkeit aus dem Gefäß in den interstitiellen Raum fallt er wie am venosen Ende der Capillaren auf einen Wert, der unter dem onkotischen liegt kommt es zu einem Ruckfluß von Flussigkeit in die Capillare Auf diese Weise bleibt normalerweise das Volumen eines Gewebes konstant *Insgesamt ist die Filtration aber wahrscheinlich etwas großer als die Ruckresorption* der Überschuß wird auf dem Lymphweg entfernt Fur den raschen Austausch von Elektrolyten und kleinen diffusiblen Molekulen zwischen Blutplasma und interstitieller Flussigkeit ist die Diffusion wichtiger als dieser eben geschilderte hydrodynamische Fluß

Die *Verteilung von Flussigkeit zwischen der interstitiellen und der intracellularen Abteilung* wird durch den osmotischen Druck bestimmt Am Auftreten des osmotischen *Druckgradienten sind verschiedene Faktoren beteiligt Aktiver Transport* geloster Substanzen durch die Zellwand darauffolgende Diffusion anderer Substanzen sowie Synthese bestimmter Anionen namlich Phosphatester und Proteine innerhalb *der Zelle Die Energie fur diese Vorgange liefern die biologischen Oxydationen* Man kann sich also das aus drei Abteilungen bestehende Flussigkeitssystem des Korpers so vorstellen als ob es auf der einen Seite der des Plasmas offen wäre und dort der Austausch zwischen dem Korper und seiner Umwelt durch die verschiedenen Endorgane dauernd erfolgen kann wahrend die Bildung der Energie fur den aktiven Transport sowie die Synthesen von Wasser und anderen Substanzen innerhalb der Zelle stattfinden und das Flussigkeitsgewicht des Korpers von dort aus beeinflussen konnen Unter pathologischen Bedingungen kann das Flussigkeitsgleichgewicht sowohl durch Storungen innerhalb der Zellen als auch innerhalb der Endorgane des Flussigkeitsaustausches verschoben werden (Abb 224)

Methoden zur Bestimmung des Volumens der verschiedenen Flussigkeitsabteilungen und der Elektrolyte

Die Bestimmung eines unbekannten Flussigkeitsvolumens durch Verdunnung einer bekannten Menge einer nachweisbaren Substanz in dieser Flussigkeit ist eine alte *Methode, am Lebenden Menschen wurde sie zuerst von* KEITH, ROWNTREE und

rechterhalten wird CONWAY (41) spricht von einer „Redoxpumpe", die von der Wirkung bestimmter Enzyme abhangen soll Beide Hypothesen *beruhen auf einem* Energieumsatz in einem biophysikalischen Vorgang Es ist nachgewiesen, daß d e intracellulare Natriumkonzentration sich umgekehrt verhalt wie die extracellulare Wasserstoffionenkonzentration Sie nimmt mit zunehmendem pH der extracellularen *Flussigkeit zu* und mit abnehmendem pH der extracellulären Flussigkeit ab Cellulare Anoxie wie beim Schock, Storungen des Zellstoffwechsels wie bei der diabetischen Acidose oder dem Herzversagen, chronische Allgemeinkrankheiten und akute Nekrosen der Nierentubuli storen entweder die Bildung oder die Verwertung der Energie, die notwendig ist, um die normalen Natrium und Kaliumkonzentrationsgradienten an der Zellmembran aufrechtzuerhalten Ist die zugrunde liegende Störung reversibel so fuhrt deren erfolgreiche Therapie auch zur Normalisierung des Natrium

it selbst die energi

Wiederherstellung

kann fur den Patienten gefahrlich werden

Im Knochen sind etwa 46% des gesamten Natriums des Korpers enthalten (122) Untersuchungen mit radioaktivem Natrium haben gezeigt daß 35—45% des Natriumgehaltes des Knochens innerhalb 24 Stunden mit dem Natrium des Kreislaufes ausgetauscht werden konnen Der Rest wird auch innerhalb von vier Wochen nicht ausgetauscht wie entsprechende Untersuchungen gezeigt haben (57, 86) In ausgewachsenen Tieren konnen 6—13% des Natriums im Knochen durch Hyponatriamie mobilisiert werden Der Unterschied zwischen diesen Zahlen zeigt daß das austauschfahige Natrium im Knochen nicht mit dem verfugbaren identisch ist (47) Durch Tierversuche konnte ein Verlust von Knochennatrium bei der hyperchlorämischen Acidose, bei akutem Natriummangel und bei Unterfunktion der Nebenniere nachgewiesen werden Die Annahme daß retiniertes Natrium das nicht im Harn und im extracellularen Raum nachgewiesen werden kann ausschließlich in die Zellen eindringt ist nicht mehr sehr wahrscheinlich weil das Knochennatrium leichter als das intracellulare Natrium ausgetauscht wird (122) Bei Natriumersatztherapie muß berucksichtigt werden daß das Knochennatrium bei Hyponatriamie vermindert sein kann

Unter normalen Bedingungen nimmt der Korper mehr Wasser und Natriumionen als seinem Bedarf entsprechen auf Die Natriumausscheidung geschieht normalerweise durch Harn und Schweiß Obwohl der Schweiß im Vergleich zum Plasma gewohnlich hypoton ist, kann er bei starken Belastungen zur Quelle eines betrachtlichen Natriumverlustes (20—180 mval in 1—3 l pro Stunde) werden und muß deshalb bei Ersatzbehandlung sorgfaltig berucksichtigt werden (39) Die Aufrechterhaltung einer relativ konstanten Natriumkonzentration im Serum hängt von der Fahigkeit des Korpers, die renale Ausscheidung des Ions zu varriieren ab Im Glomerulusfiltrat, ist Natrium in der gleichen Konzentration wie im Plasma enthalten Die Ruckresorption geschieht zum Teil im proximalen (80—85%) und zum Teil im distalen (15—20%) Tubulus Die komplexe Natur des Ruckresorptionsmechanismus fur Natrium wird offensichtlich, wenn man seine vier wesentlichen Faktoren berucksichtigt die Natriumkonzentration im Plasma und im Primarfiltrat sowie die Ruckresorptionsrate im proximalen und im distalen Tubulus Die Natriumausscheidung betragt in der Regel weniger als ein Prozent der Menge im Primarfiltrat Wenn der Korper gezwungen ist Natrium extrem zu konservieren und gleichzeitig Wasser auszuscheiden, kann die Konzentration des Natriums im Harn bis auf 3 mval/l fallen ver

gebaut, ist aber trotzdem für die Bestimmung des Körperwassers verwendet worden und gibt annähernd gleiche Ergebnisse (134).

Das Volumen der *gesamten extracellularen Flüssigkeit* kann nur durch Substanzen bestimmt werden, die ungehindert durch die Capillarwand treten, aber nicht in die Zelle eindringen, keinen Veränderungen im Stoffwechsel unterliegen, nur wenig durch die Niere ausgeschieden werden und deren Konzentration im Serum ein zuverlässiges Maß für die Konzentration im extracellulären Wasser überhaupt darstellt. Dieses gesamte extracelluläre Wasser schließt auch die Flüssigkeitsmengen ein, die MOORE (59) als „transcelluläre Flüssigkeit" bezeichnet hat, und die in speziellen Abteilungen wie synovialen Höhlen, Lumen von Drüsen und Gallengängen und im Magendarmkanal enthalten sind, also Abteilungen, deren Begrenzung nicht die Zellen der Capillarwand darstellen. Viele Substanzen sind sorgfältig untersucht worden, aber bis heute genügt keine den oben aufgezählten Anforderungen. Die Werte, die von verschiedenen Untersuchern mit verschiedenen Substanzen gewonnen wurden, stimmen deshalb nicht ganz überein (Tab. 122).

Tabelle 122. *Ergebnisse der Bestimmung des extracellularen Flüssigkeitsraumes durch verschiedene Substanzen*

Substanz	Volumen in Prozenten des Körpergewichtes	Literaturstelle
Inulin	16	74
Rohrzucker	20	93
Mannit	18	121
Thiosulfat	17	35
Radioaktives Natrium	6	115
Thiocyanat	24	144

Das *intracellulare Flüssigkeitsvolumen* wird durch Subtraktion des extracellulären Flüssigkeitsvolumens vom gesamten Körperwasser berechnet. Die Ergebnisse enthalten deshalb alle Fehler der entsprechenden Methoden.

Elektrolytaustausch

Für die Berechnung des *gesamten austauschbaren Kaliums* kann die Konzentration im Plasma nicht verwertet werden, weil nur ein geringer Teil des Kaliums im Körper in der extracellulären Flüssigkeit vorkommt. Statt dessen wird die gesamte Retention des radioaktiven Isotops durch die spezifische Aktivität des Kaliums im Harn dividiert (43).

$$K_e = \frac{^{42}K_i - ^{42}K_u}{^{42}K_u / ^{39}K_u}$$

In dieser Gleichung ist K_e die Menge des gesamten austauschbaren Kaliums, $^{42}K_i$ die Menge des zugeführten Radiokaliums, $^{42}K_u$ das bis zum Zeitpunkt der Bestimmung ausgeschiedene Radiokalium, $^{42}K_u$ ist die Konzentration des Radiokaliums in Harnproben, $^{39}K_u$ die Konzentration des Gesamtkaliums im Harn. $^{42}K_u/^{39}K_u$ ist die spezifische Aktivität des Kaliums im Harn nach Erreichung des Gleichgewichtes. Wird $^{39}K_u$ in mval/l ausgedrückt, so berechnet sich K_e ebenfalls in Milliäquivalent. Die Menge und Konzentration der radioaktiven Substanz kann in beliebigen, aber innerhalb der Gleichung gleichen Einheiten ausgedrückt werden.

Phase eine Neuverteilung des radioaktiven Kaliums, mit dem Endergebnis, daß die verschiedenen Organe das radioaktive Kalium in den gleichen Proportionen wie Gesamtkalium enthalten (17) Die rasche Kaliumaufnahme durch die Zelle ist praktisch wichtig, weil dadurch die Zellflussigkeit als eine Art Puffer wirkt, der zu starke Schwankungen in der Konzentration des extracellulären Kaliums, normalerweise zwischen 4—5 mval/l, ausgleicht. Es ist jedoch nachgewiesen, daß die Aufnahme oder Infusion großer Mengen von Kaliumionen eine signifikante Veranderung der extracellularen Kaliumkonzentrationen hervorrufen kann Selbst toxische Konzentrationen konnen erreicht werden, die Pufferwirkung hat also ihre Grenzen Die Konzentration des intracellularen Kaliums schwankt zwischen 112—150 mval/l Zellflussigkeit die des intracellulären Natriums zwischen 15—35 mval/l (43, 51). Die verschiedene Verteilung der beiden Kationen und die Aufrechterhaltung der Konzentrationsgradien ten werden durch Stoffwechselvorgange der Zelle gesteuert, wie es bereits im Abschnitt uber Natrium diskutiert (S 933) wurde

Tabelle 123 *Elektrolytzusammensetzung und Volumen verschiedener Secrete und Excrete des Magendarmkanals* (mittlere Werte pro 24 Stunden) (nach (181))

	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Volumen cm³
	mval pro Liter				
Speichel	9	22,8	10	15	1500
Magen, Nuchternsaft	60	10	85	0,15	2500
Pancreassecret	*141,1*	*4 98*	*76 6*	*121*	*700*
Galle	148,9	5,0	108	40	500
Dunndarmsecret, jejunale *Saugdrainage*	*111*	*4 6*	*104*	*31*	
Ileum Saugdrainage	117	5 0	105,8		Gesamtdarm secrete 3000
Ileostomie, frisch	*129*	*11,0*	*116*		
alt	46	3,0	21,4		
Coecostomie	79,5	20,6	48 2		

Das Kalium ubt an intracellulären wie an extracellulären Stellen wichtige Funktionen aus Dabei scheinen sowohl das Verhaltnis der Kaliumkonzentrationen als auch die absoluten Mengen von physiologischer Bedeutung zu sein Ein plotzlicher Anstieg der extracellularen Kaliumkonzentration infolge schneller Infusion kann Zeichen der Kaliumvergiftung hervorrufen, wahrend die langsame Zufuhr der gleichen Menge, bei der der Ausgleich mit der intracellulären Flussigkeit moglich ist, gut vertragen wird Spricht man von Veranderungen in der Kaliumbilanz, so handelt es sich um Veranderungen im Gesamtgehalt des Korpers an Kalium Bei bestimmten Fallen von Kaliumverlust oder Kaliumretention ist dieser gesamte Kaliumgehalt von großer [illegible] -okaliamie' beziehen sich auf [illegible] tracellulären Flussigkeit Die [illegible] lussigkeit kann sich in der [illegible] ß es aber [illegible] intracel [illegible] sein, daß [illegible] tkalium gehalt des Korpers oder die Hohe des Kaliumspiegels in der [illegible] Flussigkeit So kann man z B bei der familiaren paroxysmalen Lahmung einen Lahmungs-

Körperwasser eines erwachsenen Mannes schwankt zwischen 55,0% und 70,2%, bei der Frau zwischen 41% und 65% und beim Säugling zwischen 70% und 83% des Körpergewichtes. Dieser weite Bereich des Anteils des Wassers an der Zusammensetzung des Körpers entsteht im wesentlichen durch unterschiedlichen Fettgehalt; der weithin gebräuchliche Wert von 70% Wasser gilt nur für einen praktisch fettfreien Organismus. Völlig fettfreies Gewebe verliert beim Trocknen ungefähr 73% an Gewicht (77). Säuglinge haben einen größeren Prozentsatz Gesamtkörperwasser als Erwachsene. Bei ihnen ist vor allem die extracelluläre Flüssigkeitsabteilung größer und beträgt 25—33% des Körpergewichtes. Diese verhältnismäßig größere Flüssigkeitsabteilung nimmt während der Kindheit und der Pubertät allmählich ab (69).

Die funktionelle Aufteilung in intracelluläres und extracelluläres Körperwasser ist notwendig, da die Elektrolytzusammensetzung in beiden Räumen vollkommen verschieden ist. Für das Wasser selbst ist die Aufteilung überflüssig, weil es durch den gesamten Wasserraum frei diffundiert, wenn es seine wesentliche Funktion als Lösungsmittel und seine Aufgabe bei der Aufrechterhaltung eines konstanten osmotischen Druckes erfüllt. Der Körper hält seinen Wassergehalt im wesentlichen dadurch auf gleicher Höhe, daß er Ausscheidung gegen Aufnahme ausgleicht. Die Wasserzufuhr geschieht nicht nur durch die Trinkmengen, sondern auch durch feste Speisen, die gewöhnlich eine große Menge Wasser enthalten, und durch die Oxydation der Nahrungsmittel.

Die Trinkmenge ist individuell sehr verschieden. Normalerweise wird sie durch das Durstgefühl reguliert. Der Mechanismus der Wasserresorption im Verdauungskanal war wegen der Beziehungen zwischen der konstanten Secretion und der Resorption zunächst ein großes experimentelles Problem. Erst in den letzten zehn Jahren hat die Einführung von Deuterium und Tritium als tracer Licht auf diese komplexen Fragen geworfen. Im Bereich des secernierenden Magens erfolgt keine Nettoresorption von Wasser (142, 168). Flüssigkeit, die in den Magen eingebracht wird, nimmt durch Verdünnung mit Magensaft sogar an Menge zu (38). Dünndarm und Dickdarm sind dagegen zur Resorption großer Wassermengen befähigt. Es ist klinisch bedeutsam, daß es praktisch keine Grenze gibt für die Menge Wasser, die durch das Colon aus hypotonen Lösungen resorbiert werden kann, ganz unabhängig davon, ob der Organismus sich in einem hydratisierten oder dehydratisierten Zustand befindet. Secretion und Rückresorption von ungefähr acht Liter Verdauungssäften pro Tag sind die wesentliche Leistung des Verdauungskanals im Wasseraustausch. Schwankungen in diesem täglichen Austausch hängen in gewissem Maß von den unterschiedlichen Eßgewohnheiten der einzelnen Individuen ab.

Wasser ist eines der wichtigsten Endprodukte der Verbrennung von Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten im Körper. Die Wassermengen, die bei der *Oxydation* von 1 g jeder dieser Substanzen entstehen, sind verschieden: Eiweiß 0,34 cm³, Fett 1,07 cm³, Kohlenhydrate 0,56 cm³. Man darf deshalb annehmen, daß pro 100 Cal 10—15 cm³ Wasser gebildet werden. Bei einer durchschnittlichen 3000 Cal-reichen Diät entstehen deshalb täglich etwa 450 cm³ Oxydationswasser; weitere 650 cm³ werden durch den Wassergehalt der festen Speisen zugeführt. Der Rest der Wasseraufnahme wird durch Getränke gedeckt.

Die Bildung des *Harnes* beginnt mit der Abtrennung einer isotonischen Lösung vom Plasma. Zwischen den den Glomeruli und den in diese tubuläre Flüssigkeit ihren Lauf beginnt und dem Nierenbecken wird ein großer Teil der osmotisch wirksamen Bestandteile des Filtrates und mit ihm eine osmotisch äquivalente Menge Wasser rück-

welche die Ausscheidungsgröße bestimmen, sind unbekannt Fruhere Untersuchungen ließen vermuten, daß der Serumkaliumspiegel und die Kaliummenge im Primärfiltrat eine Rolle spielen Auf Grund neuerer Untersuchungen muß man jedoch annehmen, daß der Kaliumgehalt der Korper bzw der Tubuluszelle eine kritische Große bei der Regulierung der Kaliumausscheidung und konservierung ist

Die Erfahrung, daß im Harn mehr Kalium gefunden werden kann, als vom Glomerulus gleichzeitig filtriert wird, weist darauf hin, daß fur die Kaliumausscheidung mindestens zwei Mechanismen in Frage kommen Untersuchungen durch Mikropunktion ergaben eine Kaliumkonzentration im mittleren Drittel des proximalen Tubulus, die niedriger als im Plasma war Erfaßt die aktive Ruckresorption im dritten Drittel des proximalen Tubulus das gesamte Kalium, dann muß der zweite Mechanismus, nämlich die tubuläre Secretion, ganz fur die Kaliumausscheidung aufkommen Einige Untersucher (13) haben angenommen, daß das gesamte Kalium durch einen Ionenaustauschvorgang in den Harn gelangt, wobei das Kalium der Tubuluszellen gegen das Natrium im Glomerulusfiltrat ausgetauscht wird Unter Ruhebedingungen scheidet der normale Mensch in der Regel zehn Prozent des Kaliums mit dem Primärfiltrat aus Bei oraler Kaliumbelastung (entweder in der Form von Kaliumchlorid oder Kaliumbicarbonat) kommt es zu einem raschen Anstieg der Kaliumausscheidung im Harn, mit einem Gipfel nach zwei bis drei Stunden, dabei erscheinen 40—50% des filtrierten Kaliums im Harn Ist die oral gegebene Dosis großer als 0,5 mval/kg, reicht die renale Ausscheidung in der Regel nicht aus, um einen Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum zu verhindern Die intravenose Injektion von etwa 113 mval (1,5 mval/kg Korpergewicht, Injektionsdauer eine Stunde) fuhrt zu einem raschen Anstieg der Kaliumausscheidung Fortgesetzte Kaliumzufuhr befahigt den Korper in zunehmendem Maße mit Kalium umzugehen so daß Dosen die fur den unvorbereiteten Organismus todlich sind, unschadlich werden Es ist nachgewiesen daß unter diesen Bedingungen die Wirksamkeit der renalen Ausscheidung stark verbessert ist (13) Die Nieren sind aber nicht nur in der Lage, sich an ein vermehrtes Kaliumangebot anzupassen sondern konnen bei verminderter Kaliumzufuhr auch Kalium sparen diese Fahigkeit ist jedoch nicht so deutlich ausgepragt, wie die bemerkenswerte Fahigkeit zur Natriumeinsparung Bei Kostformen mit niedrigem Kaliumgehalt (10—15 mval/Tag) wurde die Harnausscheidung innerhalb 14 Tagen an die Zufuhr angeglichen (18) Nachdem auch durch die Faeces geringe Kaliummengen verloren wurden war eine negative Bilanz wahrscheinlich In der Anpassungszeit gingen 8—10% des gesamten Kaliums dem Korper verloren, der Serumkaliumspiegel fiel auf 3 mval/l, wahrend der Bicarbonatspiegel anstieg Andere Beobachter teilen mit, daß Patienten mit einer Diat von 15 mval je Tag, welche in der Lage waren das Stickstoffgleichgewicht aufrechtzuerhalten, die renale Kaliumausscheidung schon nach drei bis funf Tagen an die Zufuhr anpassen konnten (156) Bei chronischem Erbrechen, in der Erholungsphase nach diabetischer Acidose, bei chronischen Diarrhoen und anderen Flussigkeitsverlusten aus dem Magendarmkanal werden haufig Kaliumkonzentrationen im Harn beobachtet, die niedriger sind als die gleichzeitig bestimmten Plasmakonzentrationen Diese Beobachtung weist darauf hin, daß die Bestimmung des Harnkaliums ein brauchbarer Index fur die Schwere und Dauer eines Kaliummangelzustandes sein kann Bei einer Kaliumausscheidung von weniger als 10 mval/Tag ist ein schwerer Kaliummangel selbst dann anzunehmen, wenn der Serumkaliumspiegel nicht wesentlich verringert ist (146)

gesamten gebildeten Wärme auf diesem Wege abgegeben. Beim Erwachsenen beträgt der insensible Wasserverlust täglich 500 cm³/m² Körperoberfläche (850 cm³ für einen Mann mit 70 kg und 1,73 m² Körperoberfläche).

Steigt die Temperatur der Umwelt oder die des Körpers über eine bestimmte Größe, dann wird der Wärmeverlust durch die gewöhnlichen Mechanismen unzureichend und die Schweißdrüsen treten in Funktion. Der *Schweiß* ist eine deutlich hypotone Lösung, die Natrium, Chlorid sowie geringe Mengen Kalium und andere Substanzen enthält. *Die Konzentrationen von Natrium und Chloridionen liegen zwischen 30 und 60 mval/l.* Der Kaliumverlust muß nur bei schweren Belastungen berücksichtigt werden, bei denen die Tubuli der Schweißdrüsen auf die Hormone der Nebennierenrinde in analoger Weise zu den Nierentubuli reagieren (39). Nachdem der Schweiß *im Vergleich zur extracellulären Flüssigkeit hypoton ist, führt Schwitzen zu einem relativ größeren Verlust von Wasser als von Elektrolyten.*

Die Wasserbilanz ist dann ausgeglichen, wenn die Wasseraufnahme so groß ist wie die Summe aus insensiblem Wasserverlust (beim normalen ruhenden Erwachsenen 800 bis 1000 cm³/Tag) und der für die Harnausscheidung notwendigen minimalen Wassermenge von etwa 600 cm³/Tag. *Unter normalen Bedingungen ist der Wasserumsatz wesentlich größer.* Bei Fieber nimmt der extrarenale Wasserverlust um ungefähr 500 cm³ pro Grad Körpertemperaturanstieg zu und der Bedarf steigt dementsprechend.

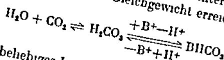
Natrium

Natrium ist das wichtigste Kation der extracellulären Abteilung und stammt in der Regel sowohl aus der Nahrung als auch aus dem Trinkwasser. *Das aufgenommene Ion wird nahezu vollständig aus dem Verdauungskanal resorbiert und unter normalen Bedingungen wird nur sehr wenig im Kot ausgeschieden.* In den letzten Jahren ist nachgewiesen worden (169, 170), daß die Nettoresorption von Natrium im Verdauungskanal gegen das distale Ende hin zunimmt. Das heißt, daß die Nettoresorption im Colon höher ist als im Anfangsteil des Dünndarms, obwohl die Wechselzahl hier größer ist als im Colon. Im Dünndarm wird eine beträchtliche Natriummenge in beiden Richtungen (Ausscheidung und Resorption) bewegt. Das resorbierte Ion verteilt sich im Körper und geht in das Gesamtnatrium des Körpers ein. Natrium ist das osmotische Rückgrat der extracellulären Flüssigkeit. Im Plasma beträgt seine Konzentration 140—144 mval/l, im Zellwasser 35 mval/l. Es ist nachgewiesen, daß das intracelluläre Natrium ein Sechstel bis ein Neuntel des gesamten extracellulären Natriums beträgt (45). Nachdem das Volumen der intracellulären Flüssigkeit aber mehr als doppelt so groß ist wie das der extracellulären, ist die Konzentration des Natriums in der intracellulären Flüssigkeit sehr niedrig.

Die unterschiedliche Verteilung von Natrium und Kalium — Natrium ist das wichtigste Kation der extracellulären und Kalium das der intracellulären Flüssigkeit — ist bemerkenswert. *Der Mechanismus, durch welchen die Konzentrationsunterschiede aufrechterhalten werden,* ist trotz großer Bemühungen immer noch ein ungelöstes Problem. Auf der einen Seite wird angenommen, daß die Beziehung zwischen Natrium und Kalium durch die bekannten Gesetze der Verteilung von Ionen an semipermeablen Membranen, *in diesem Fall der Zellwand,* beherrscht wird. *Auf der anderen Seite* wird gegenwärtig fast allgemein die Hypothese vertreten, daß die Verteilung eine echte Arbeitsleistung des Zellstoffwechsels ist. DEAN (50, 51) nimmt an, daß Natrium frei in die Zelle hinein diffundiert und der extracelluläre-intracelluläre Gradient durch einen aktiven Transport *von Natrium nach außen (eine „Natriumpumpe“) auf*

Bicarbonat

Kohlendioxyd und Wasser sind die Endprodukte des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. Die Ausscheidung von Kohlendioxyd ist ein komplizierter Vorgang. Kohlendioxyd und Wasser bilden zusammen Kohlensäure. Gelangt Kohlensäure in das leicht alkalische Blut, so verbindet sie sich mit einem Kation unter Bildung von Bicarbonat, bis zwischen folgenden drei Formen ein Gleichgewicht erreicht ist:



$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3 \underset{-B^+ + H^+}{\overset{+B^+ - H^+}{\rightleftharpoons}} BHCO_3$$

(Dabei bedeutet B^+ ein beliebiges Kation.) Die relativen Mengen dieser drei Formen im Plasma (pH 7,4) können aus der Henderson-Hasselbach-Gleichung (S. 942) berechnet werden (15).

Eine normale Kost enthält kein oder nur sehr wenig Bicarbonat. Im Körper stammt es im wesentlichen aus dem Gewebsstoffwechsel. Aus dem Gewebe dringt CO_2 durch die Capillarwand ins Plasma ein und diffundiert ungehindert in die Erythrocyten. Die von den Erythrocyten daraus gebildete Bicarbonatmenge wird durch die Zellmembran gegen Plasmachlorid ausgetauscht, wodurch ein Anstieg des Plasmabicarbonates und eine Abnahme des Plasmachlorids während der Passage durch die Capillaren zustande kommt. Die Chloridverschiebung der normalen Bicarbonatkonzentration ist eine gegenseitige Abstimmung der gesamten Elektrolyte notwendig. Die Bicarbonatkonzentration wird vorwiegend durch die Funktion der Niere reguliert. Die Kohlensäurekonzentration des Blutes wird durch die Atmung reguliert. Zur Aufrechterhaltung einer Filtrationsrate von 120 cm³ pro Minute innerhalb 24 Stunden ungefähr 4700 mval Bicarbonat filtriert. Pitts (131) gibt an, daß der normale Erwachsene mit Bicarbonatrückresorption eine weitere wichtige Funktion der Niere. Die Plasmakonzentration von 27 mval/l wird durch die Niere dadurch konstant gehalten, daß sie pro Liter Glomerulusfiltrat nur 24—28 mval rückresorbieren kann. Nachdem nur 2—3 mval täglich ausgeschieden werden, ist die der Plasmaspiegel erhöht ist. Unter so abnormen Umständen kann selbst dann, wenn Bicarbonat durch die Niere ausgeschieden, ein sehr wirksamer Mechanismus, der in der Lage ist, eine akute Stoffwechselalkalose innerhalb 24 Stunden zu kompensieren.

Es ist sicher, daß der Harn, der normalerweise in den distalen Tubulus gelangt, das gleiche pH und die gleiche Konzentration darin gelöster Substanzen wie das Glomerulusfiltrat aufweist. Lediglich seine Menge hat stark abgenommen, nachdem vier Fünftel der filtrierten Flüssigkeit im proximalen Tubulus rückresorbiert worden sind. Das unveränderte pH des Harnes, der in den distalen Tubulus kommt, führt zu der Annahme, daß im proximalen Tubulus auch vier Fünftel des Bicarbonats resorbiert wurden, so daß nur ein Fünftel für die distale Rückresorption übrig bleibt. Hier kann sowohl durch die vollständige Rückresorption von Bicarbonat (zusammen mit einem Kation) als auch durch die Secretion von Wasserstoffionen (S. 946) (Pitts (131)) der Harn sauer werden. Bei normalem Plasmaspiegel wird sehr wenig Bicarbonat im Harn ausgeschieden, doch gibt es verschiedene Krankheitsbilder, bei denen Bicarbonatausscheidung und Rückresorption anomal sind.

Nach neueren Befunden kann man annehmen, daß zwischen dem Partiardruck des Kohlendioxyds im Plasma (Plasma P_{CO_2}) und renaler Bicarbonatrückresorption eine eindeutige Beziehung besteht (21, 130). Es konnte jedoch gezeigt werden, daß diese Beziehung nur wirksam wird, wenn eine Veränderung der Wasserstoffionenkonzen-

gleichen mit 140 mval/l im Plasma. Dies ist nur möglich, wenn eine beträchtliche Arbeit für den aktiven Transportvorgang aufgebracht wird. Im proximalen Tubulus ist die Rückresorption isoosmotisch; dies bedeutet, daß die fortschreitende Rückresorption von Natrium zusammen mit seinem osmotischen Begleiter Wasser die Natriumkonzentration im Harn des proximalen Tubulus nicht verändert. Daß die proximale tubuläre Rückresorption aber auch zu einem aktiven Vorgang, also unabhängig von der Rückresorption des Wassers, werden kann, zeigen Beispiele von extremer osmotischer Diurese, bei der manchmal mehr als die Hälfte des filtrierten Wassers in den Urin übergeht, während nur 10—30% des filtrierten Natriums ausgeschieden werden (154). Die geringe Natriumrückresorption im proximalen Tubulus ist zum Teil der Verdünnung in diesem Abschnitt zuzuschreiben. Solange die Flüssigkeitsmenge, die im proximalen Tubulus resorbiert wird, mit dem Plasma isotonisch bleibt, gelangen Wasser und Natrium in gleichen Proportionen in den distalen Tubulus. *Die Natriummenge, die im distalen Tubulus resorbiert wird, wird durch die maximale Menge des Kations, die überhaupt resorbiert werden kann, bestimmt.* Wieviel Natrium dorthin gelangt, ist abhängig von der Filtrationsrate; ihr im wesentlichen proportional und kann geringer, gleich oder größer als diese maximale Menge sein. Der Rückresorptionsvorgang ist aktiv und muß gegen einen Konzentrationsgradienten wirksam werden. Die Rückresorption in den Tubuli ist so wirksam, daß es 30 bis 40 Tage dauert, bis es bei fehlender Natriumaufnahme zum Natriummangel kommt, vorausgesetzt, daß Natrium nicht noch auf anderen Wegen ausgeschieden wird. Die Natriumrückresorption ist also einer der wichtigsten Vorgänge innerhalb der Niere und wird sehr genau reguliert. Die gesamte rückresorbierte Natriummenge ist gut auf den Natriumbedarf des Körpers abgestimmt.

Kalium

Obwohl die große Bedeutung des Kaliums als wichtigstes intracelluläres Kation seit langem bekannt ist, sind viele Befunde experimenteller und klinischer Forschung erst in letzter Zeit erhoben worden. *Die großen intracellulären Kaliumlager und ihre Beziehung zur intracellulären und extracellulären Flüssigkeit können deshalb heute genauer beschrieben werden.* Kein anderes Ion kann die Funktionen des Kaliums in der Zelle, in der die Kaliumkonzentration etwa 15mal höher ist als im extracellulären Raum, ersetzen. Kalium ist in der Zelle an Eiweiß, Phosphatreste und Glykogen gebunden und so teilweise in die Struktur des Zellprotoplasmas aufgenommen. Osmotisch wirksames Kalium ist in einer Konzentration vorhanden, welche die intracelluläre Flüssigkeit isotonisch mit der extracellulären macht.

Die Kaliumresorption erfolgt wie die Natriumresorption im Magendarmkanal. Es ist wahrscheinlich, daß im Ileum mehr Kalium als Natrium resorbiert wird, während im Colon die Natriumresorption größer ist (24). Die durchschnittliche tägliche Abgabe von Kalium in den Magendarmkanal beträgt etwa 60 mval. Der Verlust von Kalium im Kot ist doppelt so groß wie der von Natrium, aber trotzdem relativ klein. Die Secrete des Magendarmkanals enthalten mehr Kalium als das Plasma (Tab. 123).

Nach der Zufuhr von Kalium gelangt das Ion zuerst in die extracelluläre Flüssigkeit. Wie die weitere Verteilung erfolgt, kann noch nicht zuverlässig gesagt werden. Neuere Arbeiten, bei denen radioaktive Kaliumisotope verwendet wurden, zeigen, daß eine Tracerdosis nach intravenöser Zufuhr praktisch sofort auf die Organe des Körpers verteilt wird. Die erste Phase der Kaliumaufnahme ist eine Funktion der Durchblutung, nicht des Kaliumgehaltes der Organe. Darauf folgt sofort als zweite

führt zu vermehrter Bicarbonatruckresorption in den Tubuluszellen (PITTS (132)) wahrscheinlich als Reaktion auf den verschobenen Quotienten zwischen Bicarbonat und Kohlensäure Bei der respiratorischen Acidose ist der Harn sauer, die Kaliumkonzentration im Plasma und die Kaliumausscheidung im Harn sind normal

Bei der respiratorischen Alkalose kommt es zur Verminderung des P_{CO_2} zur Verminderung der Kohlensaurekonzentration und endlich zu einer Verminderung der Bicarbonatruckresorption durch den Nierentubulus Diese Reaktion ist die Folge einer verminderten Wasserstoffionenkonzentration innerhalb der Tubuluszellen Der Harn ist deshalb alkalisch Hält die respiratorische Alkalose langere Zeit an so wird die Bicarbonatruckresorption dennoch vollständig weil das gesamte Plasmabicarbonat abnimmt und damit die Bicarbonatkonzentration im Primarfiltrat unter 24 mval/l absinkt Infolgedessen wird der Harn sauer Eine zweite zu berucksichtigende Tatsache ist auch hier wieder der intracelluläre Kaliummangel, der im Zusammenhang mit *chronischer* respiratorischer Alkalose häufig beobachtet wird und zu vermehrter Bicarbonatruckresorption und saurem Harn fuhrt Diese Tatsache ist klinisch wichtig weil die chronische respiratorische Alkalose häufiger als die akute beobachtet wird

Zusammenfassend kann man also sagen daß ein Anstieg des Plasma P_{CO_2} bei respiratorischer Acidose oder bei Verminderung der intracellulären Kaliumkonzentration als Ursache oder Folge einer Stoffwechselalkalose oder chronisch respiratorischen Alkalose zu einer Vermehrung der Bicarbonatruckresorption fuhrt, während die akute respiratorische Alkalose mit niedrigem Plasma P_{CO_2} oder Kaliuminfusionen mit darauffolgendem Ansteigen der intracellulären Kaliumkonzentration die Bicarbonatruckresorption verringert

Regulation des Saure Basen Gleichgewichtes der Korperflussigkeiten

Normalerweise sind die zahlenmäßigen Beziehungen der Elektrolyte im Plasma und in der interstitiellen Flussigkeit innerhalb enger Grenzen festgelegt Deutliche Storungen dieser Beziehungen fuhren zu schweren sekundaren Storungen im Zellstoffwechsel Die Korperflussigkeiten sind elektrisch neutral die Ladung aller Kationen entspricht der Ladung aller Anionen Das pH der extracellularen Flussigkeit ist 7 4 (7 35 — 7 45) während das pH der intracellulären Flussigkeit zwischen 6 8 und 7,0 liegt die intracelluläre Flussigkeit weist also eine etwas hohere Wasserstoffionenkonzentration auf Zur Regulierung der Wasserstoffionenkonzentration und des Gleichgewichtes zwischen Kationen und Anionen innerhalb und außerhalb der Zellen stehen verschiedene Puffersysteme, nämlich Bicarbonat, Phosphat, Hamoglobin und Protein sowie die Mechanismen der Atmung und der Niere zur Verfugung

Puffersysteme des Korpers bestehen aus zwei Teilen namlich einer schwachen Saure und einem Salz dieser Saure Die Wasserstoffionenkonzentration der Pufferlosung ist dem Quotienten aus den Konzentrationen der freien Saure und dem Salz proportional Diese Beziehung kommt in der Henderson Hasselbach Gleichung zum Ausdruck

$$pH = pK + \log \frac{(Salz)}{(Saure)}$$

$$(H^+) = K \frac{(Saure)}{(Salz)}$$

glichen mit 140 mval/l im Plasma Dies ist nur moglich, wenn eine betrachtliche *Arbeit fur den aktiven Transportvorgang aufgebracht wird Im proximalen Tubulus* ist die Ruckresorption isoosmotisch, dies bedeutet daß die fortschreitende Ruckresorption von Natrium zusammen mit seinem osmotischen Begleiter Wasser die Natriumkonzentration im Harn des proximalen Tubulus nicht verandert Daß die proximale tubuläre Ruckresorption aber auch zu einem aktiven Vorgang also unabhangig von der Ruckresorption des Wassers werden kann zeigen Beispiele von *extremer osmotischer Diurese* bei *der manchmal mehr als die Halfte des filtrierten Wassers in den Urin ubergeht wahrend nur 10—30% des filtrierten Natriums aus* geschieden werden (154) Die geringe Natriumruckresorption im proximalen Tubulus ist zum Teil der Verdunnung in diesem Abschnitt zuzuschreiben Solange die Flussigkeitsmenge, die im proximalen Tubulus resorbiert wird mit dem Plasma isotonisch bleibt gelangen Wasser und Natrium in gleichen Proportionen in den distalen Tubulus Die Natriummenge die im distalen Tubulus resorbiert wird wird durch *die maximale Menge des Kations die uberhaupt resorbiert werden kann bestimmt* Wieviel Natrium dorthin gelangt ist abhangig von der Filtrationsrate, ihr im wesentlichen proportional und kann geringer gleich oder großer als diese maximale Menge sein Der Ruckresorptionsvorgang ist aktiv und muß gegen einen Konzentrationsgradienten wirksam werden Die Ruckresorption in den Tubuli ist so wirksam, daß es 30 bis 40 Tage dauert bis es bei fehlender Natriumaufnahme zum Natriummangel *kommt, vorausgesetzt, daß Natrium nicht noch auf anderen Wegen ausgeschieden* wird Die Natriumruckresorption ist also eine der wichtigsten Vorgange innerhalb der Niere und wird sehr genau reguliert Die gesamte ruckresorbierte Natriummenge ist gut auf den Natriumbedarf des Korpers abgestimmt

Kalium

Obwohl die große Bedeutung des Kaliums als wichtigstes intracellulàres Kation seit langem bekannt ist sind viele Befunde experimenteller und klinischer Forschung *erst in letzter Zeit* erhoben worden *Die großen intracellulären Kaliumlager und* ihre Beziehung zur intracellularen und extracellularen Flussigkeit können deshalb heute genauer beschrieben werden Kein anderes Ion kann die Funktionen des Kaliums in der Zelle, in der die Kaliumkonzentration etwa 15mal hoher ist als im extracellularen Raum ersetzen Kalium ist in der Zelle an Eiweiß Phosphatreste und Glykogen gebunden und so teilweise in die Struktur des Zellprotoplasmas aufgenommen *Osmotisch wirksames Kalium ist in einer Konzentration vorhanden,* welche die intracellulare Flussigkeit isotonisch mit der extracellularen macht

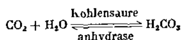
Die Kaliumresorption erfolgt wie die Natriumresorption im Magendarmkanal Es ist wahrscheinlich daß im Ileum mehr Kalium als Natrium resorbiert wird, während *im Colon die Natriumresorption großer ist (24) Die durchschnittliche tagliche* Abgabe von Kalium in den Magendarmkanal betragt etwa 66 mval Der Verlust von Kalium im Kot ist doppelt so groß wie der von Natrium, aber trotzdem relativ klein Die Secrete des Magendarmkanals enthalten mehr Kalium als das Plasma (Tab 123)

Nach der Zufuhr von Kalium gelangt das Ion zuerst in die extracellulare Flussigkeit *Wie die weitere Verteilung erfolgt* kann noch nicht zuverlassig gesagt werden Neuere Arbeiten bei denen radioaktive Kaliumisotope verwendet wurden, zeigen daß eine Tracerdosis nach intravenoser Zufuhr praktisch sofort auf die Organe des Korpers verteilt wird Die erste Phase der Kaliumaufnahme ist eine Funktion der Durchblutung, nicht des Kaliumgehaltes der Organe Darauf folgt sofort als zweite

geatmet wird Normalerweise sind etwa 25 mval/l der Kationen in der extracellulären Flussigkeit von der gleichen Menge Bicarbonatanion, gedeckt

Nahe verwandt mit den Puffersystemen sind die *Austauschmechanismen* welche fur die Wiederherstellung der verschiedenen Puffer von großer Bedeutung sind Obwohl wir eine Stoffwechselalkalose oder acidose von einer respiratorischen abtrennen sind *die meisten Storungen in der Regulierung der* Wasserstoffionenkonzentration gemischter Natur und die Folge pulmonaler und renaler Storungen bzw Kompensationsmechanismen Die *Atmung* welche die Ausscheidung des Kohlendioxydes reguliert steht unter der Kontrolle des Atmungscentrums in der Medulla Nachdem zwischen den Partiardrucken des CO_2 im Arterienblut und im Alveolargas (40 mm Hg) ein Gleichgewicht herrscht, wirkt jede Zunahme *des Kohlendioxydes in der eingeatmeten* Luft auf dem Weg uber das Arterienblut als Reiz auf das medullare Atmungscentrum Frequenz und Tiefe der Atmung werden von anderen Zentren beherrscht, die ebenfalls im Hirnstamm sitzen Die Chemoreceptoren im Aortenbogen und im Carotissinus sprechen vorwiegend auf Sauerstoffmangel an Daneben wird die Atmung auch noch von Veranderungen in der Wasserstoffionenkonzentration beeinflußt, d h von der Verschiebung des Bicarbonatkohlensaurequotienten von 20 1 auch bei konstanter Gesamtkohlendioxydkonzentration

Zunahme und *Abnahme* der Kohlensaure macht eine Zunahme oder *Abnahme* der Bicarbonationenkonzentration notwendig um die Wasserstoffionenkonzentration im Normalbereich zu halten Es ist die Aufgabe der *Niere*, die Menge von fixem Kation auf die Bicarbonatkonzentration einzustellen Wahrend normalerweise fixes Kation (Na^+ und K^+) konserviert wird kann es unter Umständen notig werden eine drohende Alkalose durch die Ausscheidung von fixem Kation zusammen mit dem Bicarbonatanion zu bekampfen Fur die Konservierung von Kation hat die Niere drei Moglichkeiten, die alle darauf beruhen aus dem Glomerulusfiltrat eine hinreichende *Menge Kation zusammen mit Bicarbonat ruckzuresorbieren und dafur saure* Produkte im Harn zusammen mit anderen Kationen auszuscheiden Die drei Mechanismen sind Vollstandige Ruckresorption des gesamten Bicarbonates Verwandlung der Puffersalze des Harns in Saure durch Substitution eines Kations durch ein Wasserstoffion in der Flussigkeit des Tubulus und Ausscheidung fixer Anionen mit Ammonium als Kation um Natrium Calcium oder Kaliumionen zu sparen Man hat fruher angenommen daß diese Mechanismen unabhängig voneinander wirken obwohl sie einen gemeinsamen Zweck verfolgen Erst 1945 haben PITTS und Mit*arbeiter (131) nachgewiesen daß alle* kationensparenden Mechanismen der Niere auf eine gemeinsame Grundreaktion zuruckgefuhrt werden konnen welche die Grundlage fur die Funktion der Niere im Saure Basen Gleichgewicht uberhaupt ist Wie erwahnt kann in der Tubuluszelle folgender Vorgang ablaufen



$$CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons[\text{anhydrase}]{\text{Kohlensaure}} H_2CO_3$$

Hemmung der Kohlensäureanhydrase fuhrt zu einer Verminderung der titrierbaren *Sauren im Harn*

Von den oben aufgezahlten Mechanismen ist der erste und wichtigste mit dem die Niere auf Acidose reagiert, die Konservierung aller zum Bicarbonat gehorenden fixen Kationen Dies geschieht, indem das Natrium des dissoziierten Natriumbicarbonates in der Tubulusflussigkeit gegen Wasserstoffionen ausgetauscht wird (12) Das dabei im Nierentubulus entstehende CO_2 diffundiert in die Tubuluszellen und dann in die

anfall dann beobachten, wenn Kalium aus dem extracellulären in den intracellulären Raum verschoben wird, während der Gesamtkaliumgehalt des Körpers unverändert bleibt.

Kalium ist für die Zellfunktion unentbehrlich und stellt einen Baustein der Zellstruktur dar. Bei der Proteinsynthese erfolgt ein dauerhafter Einbau von Kalium in diese Struktur. Im Muskel findet man ungefähr 3 mval Kalium/g Stickstoff. Negative Kaliumbilanz kann zu wächsiger Degeneration von Myocard und Skelettmuskel führen. Auch bei der Glykogenbildung innerhalb der Zelle wird Kalium abgelagert und zwar pro Gramm Glykogen 0,36 mval Kalium. Die pharmakologische Bedeutung des Kaliums beruht auf seiner Wirkung bei den Vorgängen der elektrischen Aktivität von Nerv und Muskel. *Die Erregungsausbreitung sowohl im vegetativen als auch im autonomen Nervensystem kann durch sehr hohe oder sehr niedrige Kaliumkonzentrationen* in der extracellulären Flüssigkeit gehemmt werden. Beim Ruhemembranpotential sind die intracelluläre Kaliumkonzentration und die extracelluläre Natriumkonzentration hoch. Die Depolarisation geht mit einem raschen Eindringen von Natriumionen in die Nerven oder Muskelfasern und gleichzeitigem Ausstrom von Kalium einher. Die depolarisierende Wirkung des Kaliums auf Ganglienzellen und motorische Endplatten sowie die depolarisierende Wirkung von Acetylcholin an diesen Stellen stehen in enger Beziehung zu einem Kaliumfluß nach außen. *Die Reizung einer Nervenfaser bewirkt eine Zunahme der Kaliumkonzentration in der Flüssigkeit um das zugehörige autonome Ganglion.* Auch Muskelaktivität wird von einem ähnlichen Natrium-Kalium-Ionenaustausch begleitet. In dem Maß, in dem Kalium den Muskel verläßt, nimmt auch die durch einen gleich starken Reiz hervorgerufene Muskelspannung ab.

Kalium kann auch eine Muskelkontraktion bewirken, wenn es örtlich auf die Oberfläche einer isolierten Muskelfaser aufgebracht wird. Anscheinend ist es in der Lage, eine kritische Depolarisation hervorzurufen und dadurch einen Impuls auszulösen. Man nimmt deshalb an, daß die Auslösung der Muskelkontraktion durch das Ion in erster Linie ein Effekt auf die Membrandepolarisation ist. Die *familiäre paroxysmale Lähmung* ist während der Perioden mit Muskelschwäche durch eine Hypokaliämie *gekennzeichnet und spricht prompt auf Kaliumtherapie an.* Es ist nicht bekannt, auf welche Weise die physiologischen Vorgänge bei dieser sehr interessanten Krankheit verändert sind.

Die Wirkung des Kaliums auf das *Herz* ist eine doppelte und betrifft sowohl die Erregungsausbreitung als auch die Kontraktilität des Muskels. Bei sehr niedrigen Serumkaliumkonzentrationen kommt es zum Herzstillstand in der Systole. In hohen Konzentrationen hat Kalium eine hemmende Wirkung auf die Tätigkeit des Myocards und das Herz versagt in der Diastole. Das Elektrokardiogramm, das eine wichtige *Hilfe bei der Erkennung von Störungen des Kaliumstoffwechsels darstellt, kann* weder mit dem Gesamtkalium des Körpers noch mit den extra- oder intracellulären *Kaliumkonzentrationen in eine genaue Beziehung gebracht werden.* Trotz dieser fehlenden strengen Korrelation zwischen EKG-Veränderung und Kaliumspiegel bleibt das EKG eine wertvolle Hilfe bei allen klinischen Problemen, die mit dem Kaliumhaushalt zusammenhängen. Die elektrocardiographischen Veränderungen, die bei Hyper- und Hypokaliämie beobachtet werden, sind an den entsprechenden Stellen (S. 963–966) abgehandelt.

Die Fähigkeit der Niere, die Höhe der *Kaliumausscheidung* zu verändern, verhindert eine zu starke Retention oder einen zu großen Verlust dieses Ions. Die Faktoren,

wandlung von HPO_4^{--} in $H_2PO_4^-$ entsteht. Auch dieser Vorgang ist ein Austausch *von Natrium gegen Wasserstoffionen* (Abb. 226b). Die Bedeutung eines Puffersalzes bei der Ansäuerung des Harnes ist hinreichend belegt. Der menschliche Harn kann nicht saurer als ungefähr pH 4,4 werden, bei diesem pH ist die Wasserstoffionenkonzentration etwa 10^3 mal größer als die der extracellulären Flüssigkeit. Die Wasserstoffionensecretion muß also gegen einen hohen Konzentrationsgradienten erfolgen und der *Puffer hat die Funktion, diesen Konzentrationsgradienten so gering wie möglich zu halten*, um die Ausscheidung maximaler Mengen titrierbarer Säuren zu gewährleisten.

Die Tubuluszellen bilden während der Acidose aus Glutamin und gewissen anderen Aminosäuren Ammoniak. Dieses Ammoniak diffundiert ungehindert in den tubulären Harn. *Ist der Harn sauer als Ergebnis des Austausches von Wasserstoff- und Natriumionen*, so reagiert das Ammoniak sofort mit dem Wasserstoffion unter Bildung des Ammoniumions. Dies führt zu zwei wichtigen Folgen. Auf der einen Seite wird der Konzentrationsgradient der Wasserstoffionen zwischen Tubuluszellen und Tubulusharn verringert und weiterer aktiver Transport von Wasserstoffionen ermöglicht, auf der anderen Seite bleibt der *Konzentrationsgradient für Ammoniak* zwischen Tubuluszelle und Harn aufrechterhalten, wodurch weiterhin Ammoniak passiv diffundieren kann (Abb. 226c) (76). Die erwähnten Wirkungen der Veränderungen im Kohlendioxydpartialdruck, aber auch die Folgen der Hemmung der Kohlensäureanhydrase zeigen, daß die Kohlensäure die wichtigste Quelle für das Wasserstoffion in den Zellen der Nierentubuli darstellt.

Soweit hat sich die Besprechung nur mit dem Austauschmechanismus für Natrium und Wasserstoffionen als Reaktion auf Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes innerhalb des Körpers befaßt. *Häufig werden solche Störungen aber auch von einer Veränderung des Kaliumstoffwechsels begleitet.* Zwei Faktoren scheinen dafür verantwortlich. Zunächst gibt es Verschiebungen von Kationen, welche die Bewegung des Kaliums in die Zellen und aus den Zellen begleiten, außerdem scheint ein reziprokes Verhältnis in der Ausscheidung von Kalium und Wasserstoffionen zu bestehen. *Die Kaliumausscheidung im Rahmen der Säure-Basen-Regulation* ist noch nicht völlig geklärt. Kalium im Harn kann sowohl aus tubulärer Secretion als auch aus dem Glomerulusfiltrat stammen (S. 938). Die tubuläre Kaliumausscheidung, also der Kaliumzusatz zum Primärfiltrat, geschieht durch einen Ionenaustauschmechanismus [illegible] Weise [illegible]

[illegible]

Acidurie.) Aus diesem Grunde nimmt man an, daß Kalium- und Wasserstoffionen im Wettbewerb um einen *gemeinsamen Ausscheidungsmechanismus* (kompetitive Secretion) stehen (Abb. 226d). Dieser Gedanke wird noch verstärkt durch die Abnahme der Wasserstoffionenausscheidung und Zunahme der Kaliumausscheidung nach Zufuhr eines Kohlensäureanhydrasehemmstoffes. Man kann also sagen, daß bei einem Überschuß von Kaliumionen in den Tubuluszellen die Wasserstoffionenausscheidung verringert und der Harn alkalisch wird, im Kaliummangel dagegen scheiden die Tubuluszellen vermehrt Wasserstoffionen aus und der Harn wird sauer (114). Es ist möglich, daß bei der hypokaliämischen Alkalose nach starkem Kaliumverlust, wie z. B. durch eine Darmfistel, ein weiterer *Mechanismus in Aktion tritt*. COOKE (42) nimmt an, daß infolge einer negativen Kaliumbilanz das Kalium die Zellen verläßt und vorwiegend durch Natrium ersetzt wird. Der Austausch soll jedoch nicht in einem Verhältnis von 1 : 1 geschehen, sondern für drei Kaliumionen, welche die Zelle verlas-

Chlorid

Das Chloridion steht unter den Anionen des Plasmas mengenmäßig bei weitem an erster Stelle. Seine tägliche Aufnahme hängt weitgehend von der Kost ab und beträgt in der Form von Kochsalz 100—200 mval pro 24 Stunden. Die Resorption des Nahrungschlorids im Magendarmkanal geschieht ähnlich wie die des Natriums. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß Chlorid bei der Resorption zum Teil gegen Bicarbonat ausgetauscht werden kann, wodurch der Darminhalt alkalisch wird (81). Im Bereich des Colons überwiegt die Chloridresorption gegenüber der des Natriums. Im Ileum ist dieser Unterschied nicht nachweisbar. Das resorbierte Ion gelangt in den extracellulären Flüssigkeitsraum, wo seine Konzentration normalerweise auf 96—103 mval/l eingestellt wird.

Unter der Annahme, daß Chlorid ein ausschließlich extracellulares Ion ist, wurde das radioaktive Isotop für die Bestimmung des extracellulären Raumes verwendet. Die Werte für den Chloridraum (71, 166), nämlich 27% des Körpergewichtes, und die Werte für das gesamte austauschbare Chlorid 27—31 mval/kg Körpergewicht sind jedoch zu groß, um durch eine ausschließlich extracelluläre Verteilung erklärt zu werden. Radiochlorid wird auch mit den Ionen innerhalb der Zellen ausgetauscht, deren Konzentration 25 mval/l Zellwasser beträgt (170).

Chlorid spielt eine wesentliche Rolle in der Pufferung des Blutes während des Sauerstoff- und Kohlendioxydaustausches in den Erythrocyten. Dieser Wechsel von Chlorid und Bicarbonat („Chloridverschiebung") ist dafür verantwortlich, daß Plasma aus arteriellem Blut mehr Chlorid enthält als Plasma aus venösem Blut.

Plasmachlorid ist weiterhin die wichtigste Quelle für die Salzsäurebildung in den Zellen der Magenschleimhaut (78). Solange der Magen sezerniert, nimmt die Bicarbonatkonzentration im Venenblut zu, während die Chloridkonzentration nur sehr wenig abnimmt, wahrscheinlich weil die Konzentration von Wasser und Chloridionen im Magensaft nicht wesentlich anders ist als im Blut (Tab. 123). Starker Salzsäureverlust durch Erbrechen oder Magenspülung kann zu deutlicher Stoffwechselalkalose führen. Der Chloridverlust wird durch die Bicarbonatvermehrung kompensiert, und es folgt ein Kaliumverlust, wie er immer bei Stoffwechselalkalose auftritt. (Auch primäre Verluste von intracellulärem Kalium führen zu einer Zunahme des Bicarbonats und Verdrängung mit darauffolgender Ausscheidung von Chlorid.) DARROW und PRATT (46) nehmen eine direkte Beziehung zwischen der Konzentration von Chlorid und der intracellulären Kaliumkonzentration an. Die Chloridausscheidung begleitet die Natriumausscheidung, jedoch werden beide Ionen nicht in konstanten Proportionen ausgeschieden. Früher wurde angenommen, daß die Nierentubuli zunächst Natrium rückresorbieren und das Chlorid als ein indifferentes Ion passiv folgt. Neuerdings hält man es für wahrscheinlich, daß die Verhältnisse umgekehrt liegen, also Chloridionen von den Tubuluszellen primär rückresorbiert werden. Dies scheint jedenfalls der Fall zu sein, wenn Quecksilber auf das Tubulusepithel einwirkt.

Die Höhe der Chloridausscheidung wird durch die Aufnahme bestimmt und erfolgt hauptsächlich gemeinsam mit der Ausscheidung von Natrium-, Ammonium-, Kalium- oder Calciumionen. Ist die Chloridbilanz ausgeglichen, so ist die Ausscheidung durch den Harn gleich der Aufnahme abzüglich der Menge, die auf anderen Wegen wie Schweiß oder Faeces verloren gehen.

Die *respiratorische Acidose* kann bei allen Lungenkrankheiten auftreten die den Gasaustausch und die Kohlendioxydausscheidung durch die Lunge behindern In dem Maß in dem Kohlendioxyd retiniert wird, nimmt die extracelluläre Kohlensäurekonzentration zu und der Quotient zwischen Bicarbonat und Kohlensäure ab gleichbedeutend mit einer vermehrten Wasserstoffionenkonzentration Mit der Zunahme der Kohlensäurekonzentration beginnt *die Niere Bicarbonationen zu konservieren* Die Ausscheidung von Chlorid kann statt dessen vergrößert sein Es kommt zu einer Zunahme von Bicarbonationen im Plasma Bei der respiratorischen Acidose ist also der Serumbicarbonatspiegel erhöht, und dadurch ist eine Verwechslung der kompensierten Form mit der metabolischen Alkalose möglich

Die *respiratorische Alkalose* entsteht am häufigsten durch Hyperventilation auf Grund organischer oder funktioneller Störungen des Atmungscentrums Sie führt zu einer Abnahme des Partiardruckes des Kohlendioxyds in den Alveolen und damit zu einer Abnahme der extracellulären Kohlensäurekonzentration Der Quotient zwischen Bicarbonat und Kohlensäure ist vergrößert das pH nimmt zu die Alkalose tritt auf Der Bicarbonat Kohlensäure Quotient kann im weiteren wieder normalisiert werden aber die Konzentrationen beider Substanzen liegen dabei deutlich unter dem Normalen

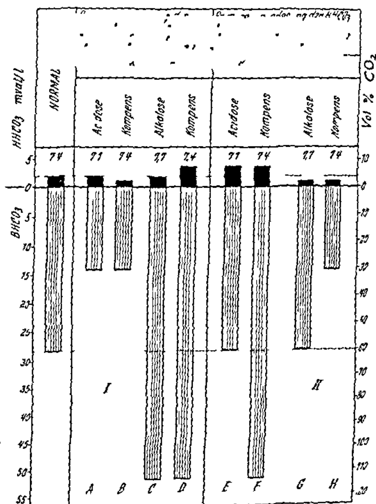


Abb 227 *Schema der Störungen des Säure-Basen Gleichgewichtes und ihrer Kompensation*

tration durch Störungen der Atmung zustande kommt wenn also die Veränderung des P_{CO_2} und damit der extracellulären Kohlensäurekonzentration das primäre ist, wie bei der respiratorischen Acidose und der akuten respiratorischen Alkalose Bei der Stoffwechselacidose, bei der primär die extracelluläre Bicarbonatkonzentration verändert ist, kann der P_{CO_2} niedrig sein, obwohl die Bicarbonatruckresorption voll ständig ist Die Stoffwechselalkalose wird, solange sie nicht durch Kaliummangel kompliziert ist, von einer vermehrten Bicarbonatausscheidung begleitet Tritt Kaliummangel zur Alkalose, so wird der *Harn sauer, ein Anzeichen für die voll ständige Bicarbonatruckresorption*

Es folgt daraus, daß der P_{CO_2} auf die renale Ruckresorption des Bicarbonats nur wirksam wird, wenn durch ihn die *intracelluläre Wasserstoffionenkonzentration innerhalb der Tubuluszelle verändert ist* PITTS SULLIVAN *und* DORMAN *(132) nehmen an*, daß bei *zunehmendem* CO_2 Partiardruck innerhalb der Tubuluszelle durch die katalytische Wirkung der Kohlensäureanhydrase vermehrt Kohlensäure entsteht und damit vermehrt Wasserstoffionen zur Verfugung gestellt werden, die ihrerseits dann gegen Kationen ausgetauscht werden können Dementsprechend wurde eine Verminderung des Kohlendioxydpartiardruckes die für Austauschvorgange verfugbare Menge Wasserstoffionen und damit auch die Bicarbonatruckresorption verringern

Um dies zu erläutern, seien einige Störungen bei denen dieser Mechanismus von Bedeutung sein konnte, kurz besprochen Stoffwechselalkalose, wie sie durch die Zufuhr von Natriumlactat oder die Infusion von Natriumbicarbonat erzeugt werden kann, fuhrt zu vermehrter Bicarbonatausscheidung, und der Harn ist stark alkalisch

Bei der hypochloramischen Alkalose, wie sie durch den Verlust von Chlorid durch den Magen entsteht, bleibt die Bicarbonatruckresorption während der ersten drei Tage normal (24—27 mval/l Primärfiltrat) so daß ubersehussiges Bicarbonat „uber lauft" *Der Harn ist alkalisch oder neutral Nimmt der Chlorid und Wasserverlust ohne Ersatz zu, so kommt es zu einer Storung des Gleichgewichtes zwischen Anionen* und *Kationen und einem Anstieg* des Bicarbonatgehaltes im Plasma Der Verlust von Kalium mit Harn und Magensaft fuhrt nun zu einem intracellularen Kalium mangelzustand, zu Dehydratation und Hypovolämie, die ihrerseits eine Verminderung der Filtration im Glomerulus hervorruft Als Folge des intracellularen Kalium mangels tritt eine relative Vermehrung der Wasserstoffionenkonzentration in den Tubuluszellen auf, und Bicarbonat wird vollstandig ruckresorbiert Trotz der Alka lose wird dann ein saurer Harn ausgeschieden Diese Hypothese beruht auf der An nahme eines gemeinsamen Secretionsmechanismus in den distalen Tubuluszellen, um *den* Wasserstoff und Kaliumionen *konkurrieren Der Befund* eines *sauren* Harnes bei *hypochloramischer* Alkalose *ist ein klinisch wichtiges Symptom, das auf eine* zusätzliche Kaliumverarmung hinweist

Alkalose läßt sich auch nach einem schweren, primär intracellulären Kalium [illegible]

vermehrte renale Ruckresorption von Bicarbonat und bicarbonatbegleitendem Ka tion Die Ausscheidung von Ammoniumion und titrierbarer Säure kann dabei normal sein

Bei der respiratorischen Acidose ist der P_{CO_2} in den Alveolen und in der extra cellulären Flussigkeit infolge verringerter Ventilation erhoht Die Erhohung des P_{CO_2}

Saure Basen Haushalt zu regulieren und Natrium rückzuresorbieren wenn auch in unzureichenden Mengen

Zufuhr von Aldosteron, einem hochwirksamen salzregulierenden Steroid führt bei Nebenniereninsuffizienz zu einer Abnahme des Harnnatriums Gleichzeitig nimmt die Bildung von *Primärharn zu und damit das* im Primärharn ausgeschiedene Natrium, es kommt zu einer erhöhten tubulären Natriumrückresorption Gleichzeitig wird eine Zunahme der Ausscheidung von Wasserstoff und Kaliumionen beobachtet Ein Überschuß des Hormons führt zu Natriumretention, Kaliummangel und Alkalose wie es CONN (40) in seiner Beschreibung des primären Aldosteronismus gezeigt hat *Es ist sehr wichtig daß bezüglich der Aldosteronsecretion die* Nebennierenrinde nur teilweise durch ACTH reguliert wird (152) Einen größeren Einfluß scheint das Volumen der extracellularen Flüssigkeit zu haben einen geringeren die Natriumkonzentration Unabhängig von diesem Mechanismus haben auch große Kaliumbelastungen eine anregende Wirkung auf die Aldosteronsecretion *(100) Eine vermehrte Aldosteronsecretion* ist bei einer *Reihe* von Patienten mit Herz, Leber oder Nierenkrankheiten bei denen das extracellulare Volumen stark vergrößert war, und die Werte für Serumkalium normal waren beobachtet worden (105) Die Ursache die zu einer Vermehrung des Aldosterons im Kreislauf führt, ist noch nicht geklärt

Der große Einfluß der Nebennierensteroide auf Stoffwechsel und Ausscheidung der Elektrolyte führte zu der Hypothese daß diese Hormone den Wasserstoffwechsel

der Ausscheidung von zugeführtem Wasser Untersuchungen der Nierenfunktion bei *experimenteller Nebenniereninsuffizienz haben gezeigt daß der* Plasmafluß durch die Niere und die Bildung von Glomerulusfiltrat verringert sind Diese Befunde können die verminderte Wasserdiurese ohne weiteres erklären Weitere Untersuchungen führten jedoch zu dem Ergebnis daß die Harnbildung stärker reduziert ist als dies durch eine verminderte Nierenfunktion erklärt werden kann Möglicherweise liegt *die Ursache darin daß der natürliche Antagonist* des antidiuretischen Hormons der Hypophyse wegfällt GAUNT (73) und seine Mitarbeiter nehmen auf Grund klinischer und experimenteller Befunde an daß der wesentlichste Einfluß der Rindensteroide auf den Wasserstoffwechsel die tubuläre Rückresorption betrifft

Wie bereits ausgeführt nimmt man heute an (10 176) daß die Rückresorption von gelösten Substanzen im proximalen *Tubulus* von *passiver Diffusion* von Wasser begleitet wird der sogenannten obligatorischen Wasserrückresorption die 80—85% des Glomerulusfiltrates betrifft und die durch physiologische Mechanis[illegible] erden unge[illegible] angeboten [illegible] diesem Teil des Nephrons ist die Rückresorption von gelösten Substanzen [illegible] hend unabhängig von der Rückresorption des Wassers und umgekehrt obwohl auch hier noch im Zusammenhang mit der aktiven Rückresorption von gelösten Substanzen *eine* isoosmotische Rückresorption von Wasser stattfinden kann Darüber hinaus steht *die Wasserrückresorption* unter dem Einfluß des antidiuretischen Hormons das die sogenannte fakultative Rückresorption des osmotisch freien Wassers verur

Die Sofortregulierung des pH beruht fast ausschließlich auf den relativen Konzentrationen von *Bicarbonat* und Kohlensäure. Maßgebend ist dabei der Quotient aus den Konzentrationen dieser Substanzen, nicht ihre absoluten Mengen. Normalerweise ist das Verhältnis $BHCO_3 : H_2CO_3 = 20 : 1$. Die Kohlensäure verhält sich wie eine schwach dissoziierte Säure und als Endprodukt des Stoffwechsels durchdringt sie alle Körpergewebe. Sie steht mit Wasser und Kohlendioxyd im Gleichgewicht $H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$. Die Einstellung des Gleichgewichtes wird sowohl in den Tubuluszellen als auch im Lungengewebe durch die Kohlensäureanhydrase katalysiert. Veränderungen in der Kohlensäurekonzentration sind durch die Atmung, Veränderungen des Bicarbonats durch den Stoffwechsel der Nieren bedingt. Zusatz von Säure führt im Bicarbonat-Kohlensäuresystem zu einer Verringerung des Bicarbonats und zu einem Quotienten, der kleiner als 20 : 1 ist. Die freigesetzte Kohlensäure wird als CO_2 von den Lungen abgegeben, wodurch der ursprüngliche Quotient wieder hergestellt wird. Zusatz von Alkali verschiebt den Quotienten auf die Seite des Bicarbonats, so daß er größer als 20 : 1 wird. Es erfolgt eine Ausscheidung des Bicarbonats durch die Nieren und Wiederherstellung des Quotienten. Kohlendioxyd besitzt eine hohe Diffusionsgeschwindigkeit im Gegensatz zur Kohlensäure, die wie alle anderen Säuren sehr langsam diffundiert. Schon HOMER SMITH hat darauf hingewiesen, daß in einer wäßrigen Lösung 99,9% des gesamten Kohlendioxyds als solches und nicht als Kohlensäure vorliegen.

Der biologisch wichtige *Phosphatpuffer* wird aus zwei Salzen der Phosphorsäure, z. B. Natriumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat im Verhältnis 1 : 5 gebildet (Abb. 86, S. 525). Der Quotient wird durch Ausscheidung von Säure oder alkalischen Salzen im Harn aufrechterhalten bzw. neu eingestellt. Während das Bicarbonatpuffersystem vornehmlich in der extracellulären Flüssigkeit wirkt, erfüllt der Phosphatpuffer seine Aufgabe im wesentlichen in der Zelle.

In den Erythrocyten wirken *Oxyhämoglobin* und *Hämoglobin* als schwache Säuren und besitzen zusammen mit Kationen die Eigenschaft eines Puffers. Oxyhämoglobin ist die stärkere Säure und puffert deshalb nicht so gut wie die reduzierte Form, deren Pufferwirkung sehr wichtig ist und für ungefähr 60% der Kohlendioxydbindungsfähigkeit des Gesamtblutes verantwortlich gemacht werden kann.

Der amphotere Charakter der *Serumproteine* befähigt diese, gegenüber dem leicht alkalischen Milieu der Körperflüssigkeit als schwache Säure zu reagieren und Wasserstoffionen zu binden oder freizusetzen. Auf diese Weise wirken die Proteine als Puffer, wenn auch im Vergleich zu Bicarbonat und Phosphat ihre Bedeutung geringer ist.

Die *Alkalireserve* kann als die Menge Kationen definiert werden, die im Blut für die Neutralisation von Säuren zur Verfügung steht. Gewöhnlich wird der Ausdruck jedoch für die Kationen, die an Bicarbonat gebunden sind, gebraucht und die Alkalireserve durch die absolute Menge von im Plasma gebundenem Kohlendioxyd bestimmt. Es ist wichtig, daß in dieser Größe keine Beziehung zu dem Quotienten zwischen freiem Kohlendioxyd und Bicarbonat, der das pH bestimmt, gefunden werden kann. Anders ausgedrückt ist die Alkalireserve diejenige Menge von Kationen, die übrigbleibt, wenn alle Säuren, die stärker als Kohlensäure sind, neutralisiert wurden. Die Höhe des Plasmabicarbonatspiegels ist deshalb ein indirektes Maß für die Bildung fixer Säuren im Körper, da bei ihrer Entstehung der Bicarbonatspiegel absinkt. Das Kation, das zunächst die Kohlensäure neutralisiert hat, muß nun die stärkere Säure neutralisieren, während die freigewordene Kohlensäure zum größten Teil als CO_2 ab

Das klinische Bild, das einem teilweisen oder vollständigen Mangel des antidiuretischen Hormones entspricht, ist der Diabetes insipidus. Es ist nachgewiesen, daß der Hinterlappen der Hypophyse durch Zentren im Hypothalamus beherrscht wird. Hypothalamische Schäden, Verletzungen der Fasern zwischen Hypothalamus und Hypophyse oder Zerstörung der Drüse selbst können zu einem Ausfall des antidiuretischen Hormones führen und Diabetes insipidus hervorrufen. Das klinisch wichtigste Zeichen der Krankheit besteht in der Ausscheidung eines großen Volumens verdünnten Harns mit einem spezifischen Gewicht zwischen 1,001 und 1,005. Dadurch ist der absolute und relative Verlust an Wasser größer als der an gelösten Substanzen und der wirksame osmotische Druck der Körperflüssigkeit steigt an. Die Hyperosmolarität dient als Reiz, der zwar nicht zur Bildung von antidiuretischem Hormon führen kann, jedoch Durst erzeugt. Solange Wasser in hinreichenden Mengen zugeführt wird, bleibt also der normale Hydratationszustand des Körpers aufrecht erhalten. Ist jedoch auch der Durstmechanismus durch eine hypothalamische Läsion oder Bewußtlosigkeit gestört, so übersteigt die Polyurie die Wasseraufnahme (65), und es kommt zu Dehydratation und Hypernatriämie. WOLF (179) hat darauf hingewiesen, daß die Osmoreceptoren, die als das Endorgan der afferenten Seite eines Reflexbogens aufgefaßt werden, eine wesentliche Rolle im Durstmechanismus spielen. Ihr spezifischer Reiz ist wahrscheinlich die Dehydratation ihrer eigenen Zellen, auf Grund einer Erhöhung des extracellulären osmotischen Druckes.

Pathologie des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels

Dehydratation

Beim Gesunden muß die Wasseraufnahme die Wasserabgabe ausgleichen. Ist die Wasserabgabe größer als die Aufnahme, wird die Wasserbilanz des Körpers negativ, und seine Wasserreserven werden verbraucht. Wird im weiteren kein Wasser aufgenommen, so kann der Körper rasch austrocknen, weil die obligatorischen Wasserverluste in Form der insensiblen Wasserabgabe (500 cm^3/m^2 und Tag oder 0,5 cm^3/kg Körpergewicht und Stunde) und der minimalen Harnausscheidung (600 cm^3/Tag) zur Entfernung der Stoffwechselendprodukte anhalten. Der insensible Wasserverlust kann noch wesentlich größer werden, wenn die Umwelttemperatur oder die Körpertemperatur erhöht ist, auch die relative Feuchtigkeit und die Luftbewegung beeinflussen die Verdunstungsgeschwindigkeit. In feuchter Atmosphäre kommt es leicht zum Schwitzen, obwohl die Verdunstung in trockener Luft ein größeres Ausmaß erreichen kann. Bei Muskelarbeit werden große Schweißmengen abgesondert (3—6 l pro Tag und mehr). Da der Schweiß eine hypotone Lösung ist im Vergleich zur extracellulären Flüssigkeit, wird Wasser in stärkerem Maß als Elektrolyte ausgeschieden, dennoch muß man bei einer Ersatztherapie auch die verlorenen Elektrolyte berücksichtigen (S. 977). In dem Maß, in dem der obligatorische Wasserverlust fortschreitet, nimmt das Volumen der gesamten extracellulären Flüssigkeit ab, und es zeigt sich eine leichte Erhöhung der Salzkonzentration und des osmotischen Druckes im Vergleich zu der intracellulären Flüssigkeit. Dadurch wird das Wasser aus den Zellen und schließlich aus allen Flüssigkeitsabteilungen herausgezogen, so daß die Konzentrationen der gelösten Substanzen in allen Abteilungen zunehmen. Wenn auch das Wasser zunächst aus der extracellulären Flüssigkeitsabteilung kommt, so stammt auf die Dauer doch der größte Teil des Wasserverlustes aus der intracellulären

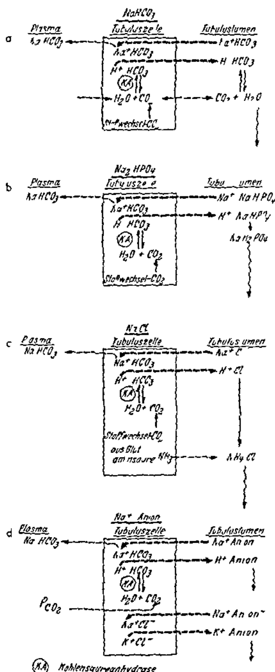


Abb 226 *Die Rolle der renalen Tubuluszelle bei der Regulierung des Säure Basen Gleichgewichtes*

→ Diffusion bzw Secretion
⟶ Chemische Reaktion
⟿ Weiterfließen des Reaktionsproduktes

Körperflüssigkeiten zurück, von denen aus es endlich durch die Atmung ausgeschieden wird Das Natriumbicarbonat in der Zelle geht in die extracelluläre Flüssigkeit (Abb 226a) Bei respiratorischer Alkalose also bei niedriger Konzentration der Kohlensäure im Plasma und der extracellulären Flüssigkeit ist auch die Menge des vom Nierentubulus rückresorbierten Natriumbicarbonates vermindert und es kommt zu einer vermehrten Ausscheidung von Kationen zusammen mit Bicarbonatanionen Die experimentelle Veränderung des alveolären Kohlendioxydpartiardruckes führt zu deutlichen Veränderungen in der renalen Bicarbonatausscheidung (21)

Es sei noch einmal darauf hingewiesen daß bei gleichen Voraussetzungen die Erhöhung des Plasma P_{CO_2} durch Inhalation von CO_2 oder Hypoventilation zu verminderter Bicarbonatausscheidung und Ansäuerung des Harns führt, während Hyperventilation die den Plasma P_{CO_2} senkt eine vermehrte Bicarbonatausscheidung und Alkalisierung des Harns nach sich zieht Diese Beobachtungen beziehen sich mit Sicherheit auf den Plasma P_{CO_2} und nicht auf Veränderungen des Plasma pH Man kann sich also die Bereitstellung von Wasserstoffionen für den Wasserstoff Natrium Ionenaustausch als Funktion der intracellulären Kohlensäurekonzentration (über die Kohlensäureanhydrase) und damit des P_{CO_2} vorstellen

Es ist allgemein bekannt, daß der größte Teil der titrierbaren Säure im Harn durch die Um

Symptome überlagert von Verwirrungszuständen Halluzinationen und endlich Delirium In dieser Phase beträgt der Wasserverlust mehr als fünf Liter Der Tod tritt zwischen dem 7 und 10 Tag ein wenn 15% des Körpergewichtes oder 22% des gesamten Körperwassers verloren gegangen sind (die angegebenen Zahlen beziehen sich auf einen Mann mit 70 kg Körpergewicht)

Wie erwähnt ist die Wasserbilanz *ausgeglichen* wenn *die Wasseraufnahme* den renalen und extrarenalen Verlusten gleichkommt wobei das Oxydationswasser und der Wassergehalt der Nahrung zu berücksichtigen sind (32) Beim dehydratisierten Patienten kann der Wasserverlust groß sein er beträgt nicht selten 5000 cm³ und *kann zehn Liter erreichen*

Der Wasserverlust kann als Äquivalent des Gewichtsverlustes berechnet werden

$$\text{Wasserverlust} = \text{ursprüngliches Gewicht} - \text{gegenwärtiges Gewicht} = W_1 - W_2 \quad (1)$$

Die Differenz (Gleichung 1) gibt die Menge des verlorenen Wassers an Hat sich die Natriumkonzentration nicht geändert so wurde Natrium in entsprechender Menge wie Wasser verloren und muß in gleichem Maße ersetzt werden Hat die Natriumkonzentration im *Serum zugenommen so kann das Wasserdefizit auch* aus den Serum Natrium Konzentrationen berechnet werden (Gleichung 2)

$$\text{Wasserverlust} = (0\,6 \;\; \text{Körpergewicht}) - \frac{Na_v \;(0\,6 \;\; \text{Körpergewicht})}{Na_w} \quad (2)$$

In dieser Gleichung ist Na_v die Natriumkonzentration im Serum vor dem Wasserentzug und Na_w die Natriumkonzentration während des Wasserentzugs zum Zeitpunkt der Bestimmung Gleichung (1) gibt den absoluten Wasserverlust Gleichung (2) lediglich die Menge Wasser die im Verhältnis zum Natrium im Überschuß verloren wurde an während die Differenz zwischen den Gleichungen (1) und (2) eine weitere Menge Wasser angibt deren Verlust gleichzeitig mit einer entsprechenden Menge Natrium erfolgte

Wasserintoxikation

Die Retention großer Mengen Wasser im Überschuß über eine Elektrolytretention kommt (bei normaler Nierenfunktion) *selten vor Unter Bedingungen eines starken* Wasserüberschusses bilden die Nieren einen Harn der bis zu 10 cm³ Wasser pro

hyponatriämie oder Natriumverdünnungssyndrom *Es wird später* dargelegt daß ein niedriger Serumnatriumspiegel nur dann einem wirklichen Natriummangel entspricht wenn die Gesamtmenge des austauschbaren Natriums verringert ist

Alle Krankheiten die den normalen Ablauf in der Ausscheidung überschüssigen

sen sollen zwei Natriumionen und ein Wasserstoffion in die Zelle aufgenommen werden. *Das Wasserstoffion stammt wiederum aus der Kohlensäure der extracellulären* Flüssigkeit. Der Austausch eines Wasserstoffions der extracellulären Flüssigkeitsabteilung gegen ein Kaliumion führt zu demselben Ergebnis wie eine Vermehrung von Bicarbonat. Dies würde normalerweise die Nieren zur Ausscheidung von Bicarbonat zusammen mit einem Kation anregen, doch kommt es nicht dazu, und der Plasma-*bicarbonatspiegel steigt. Das extracelluläre pH steigt ebenfalls, während das intra*cellulare pH abfällt. Die Niere scheidet einen sauren Harn aus, weil die intracelluläre Wasserstoffionenkonzentration bei der kompetitiven Secretion von Wasserstoff und Kaliumionen überwiegt. Bei der Wiederherstellung der normalen Verhältnisse durch *Zufuhr einer kaliumhaltigen Flüssigkeit wird das Wasserstoffion in die extracelluläre* Flüssigkeit zurückgebracht, während die Lungen gleichzeitig Kohlendioxyd ausscheiden, um die Wasserstoffionenkonzentration im Normalbereich zu halten.

Die Ausdrücke *Acidose* und *Alkalose* werden verwendet, um Abweichungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes vom Normalen zu bezeichnen. Veränderungen der *Wasserstoffionenkonzentration, aber auch nur die Tendenz zu solchen Veränderungen*, gehen häufig mit pathologischen Veränderungen der Körperflüssigkeiten und des Elektrolytstoffwechsels einher. Ursachen für die Veränderungen der Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten sind vorwiegend die kompensatorischen Reaktionen der Puffersysteme und die Reaktionen der pulmonalen und renalen Austausch-*mechanismen, deren Ziel die Wiederherstellung des physiologischen pH ist.*

Die meisten klinischen Störungen mit anomalen Wasserstoffionenkonzentrationen sind durch Stoffwechselkrankheiten verursacht. Wenn bei abnormen Stoffwechselvorgängen vermehrt organische Säuren gebildet werden, so wird das Bicarbonatanion im Plasma verdrängt, Kohlensäure freigesetzt und durch die Atmung ausgeschieden. Das erste Ergebnis der *Stoffwechselacidose* ist also eine Abnahme der Konzentration des Bicarbonations im Plasma. Die Niere kann nicht genügend Bicarbonat zusammen mit Natrium rückresorbieren, kann deshalb kein Wasserstoffion austauschen, und es kommt zu einer Vermehrung der Kohlensäure und Erhöhung der *Wasserstoffionenkonzentration. Das niedrige pH und ein vermehrter Kohlendioxyd*partiardruck regen die Ventilation an, bis der Bicarbonat-Kohlensäure-Quotient wieder 20 : 1 beträgt. Solange durch die Nieren nicht vermehrt Bicarbonat rückresorbiert wird, besteht ein verminderter Bicarbonatspiegel im Serum, obwohl das *tatsächliche* pH nicht verschoben ist. Dieser Zustand wird „kompensierte Acidose" genannt.

Die *Stoffwechselalkalose* ist ebenfalls eine häufige Störung der Regulierung der Wasserstoffionenkonzentration. Sie ist durch eine Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration und eine Vermehrung der Konzentration von extracellulärem Bicarbonat gekennzeichnet. Primär handelt es sich um eine Vermehrung der Bicarbonationenkonzentration, welche infolge eines abnormen Anionenverlustes durch Secretion oder Zufuhr von großen Mengen von Bicarbonat oder bei Kaliummangel entstehen kann. Die vermehrte Bicarbonatkonzentration führt zu einem Anstieg des Quotienten Bicarbonat/Kohlensäure, die Atmung wird flacher und der Partiardruck des Kohlendioxyds im Alveolargas nimmt zu, bis der normale Bicarbonat-Kohlensäure-Quotient wieder hergestellt ist. Obwohl dadurch der Quotient normalisiert ist, ist die Konzentration von Bicarbonat und Kohlensäure im Plasma erhöht. Dies wird „kompensatorische Alkalose" genannt. Die Ausscheidung von Bicarbonat durch die Nieren ist der wichtigste und wirksamste Mechanismus bei der Wiederherstellung der normalen Verhältnisse im Plasma.

Symptome verstärken, die Ursachen dieser Verstärkung sind unbekannt. Beginnen die Symptome plötzlich, so spricht man von „akuter Wasserintoxikation“, während ein Beginn mit Lethargie und langsamer Entwicklung der beschriebenen Symptome eine „chronische Intoxikation“ darstellt. Die Folgen der Wasserintoxikation stellt man sich am besten als das Gegenteil der Folgen des Natriummangels vor, mit dem die Störung am häufigsten verwechselt wird. Das Gewicht *nimmt zu, Gewebsturgor und* intraocularer Druck sind normal, die Konzentrationen von Hämoglobin und Eiweiß sind infolge der Verdünnung der extracellulären Flüssigkeit gewöhnlich verringert. *Auch das gesamte Erythrocytenvolumen bzw.* der *Hämatokrit* ist erniedrigt, wenn auch zu einem geringeren Grad als das Hämoglobin, weil die Erythrocyten Wasser aufnehmen. Die Natrium- und Chloridkonzentrationen können verringert sein, die Kaliumkonzentration ist meist normal. Der Harn enthält relativ viel Natrium und Chlorid *trotz ihrer niedrigen Werte* im Serum (dies erlaubt die Abtrennung der Wasserintoxikation vom Natriummangel.) Treten bei einem Patienten, *der auf parenteralem* Wege Flüssigkeiten zugeführt erhält, die oben erwähnten Symptome auf, so muß man *an eine Wasserintoxikation denken. Offensichtlich ist die Unterbrechung der parenteralen Flüssigkeitszufuhr* das wichtigste therapeutische Vorgehen, nachdem die *Diagnose gestellt ist. Bei der akuten Wasserintoxikation, die einen Notfall darstellt,* können hypertone Salzlösungen sehr wirksam sein, doch ist Vorsicht am Platze, weil durch die plötzliche Zunahme des extracellulären Flüssigkeitsvolumens eine Dekompensation des Herzens mit Lungenödem hervorgerufen werden kann (180). Die Zufuhr einer hypertonen Lösung von Glucose oder Mannit, die zu osmotischer Diurese führt, bei der Wasser im Überschuß über Elektrolyte ausgeschieden wird, kann ebenfalls therapeutisch brauchbar sein (9).

Natriummangel

Früher wurde der Ausdruck „Hyponatriämie“ synonym mit Natriummangel gebraucht. Seitdem die Bestimmung des gesamten austauschfähigen Natriums mit Hilfe seines radioaktiven Isotopes im Körper möglich geworden ist, zeigt es sich, daß eine niedrige Natriumkonzentration im Serum nicht notwendigerweise eine Verringerung des Natriums im Körper bedeutet. Unter Berücksichtigung des Gesamtnatriums im Körper können dementsprechend heute die Natriummangelzustände in verschiedene Gruppen eingeteilt werden.

Bei einer Vermehrung der extracellulären Flüssigkeit kann es trotz normalem oder vermehrtem Gesamtnatriumgehalt des Körpers zu einer niedrigen Natriumkonzentration im Serum kommen. In der Regel ist das Auftreten von Ödem ein zuverlässiger Hinweis darauf, daß das Natrium im Körper vermehrt ist, ganz unabhängig davon, ob die Natriumkonzentration im Serum normal oder niedrig ist (56). Ödem, das heißt die Zunahme der extravasculären Komponente der extracellulären Flüssigkeitsabteilung, ist wahrscheinlich das Ergebnis einer Störung des Starlingschen Gleichgewichtes, wobei es *zu einer vermehrten Transsudation von Flüssigkeit* aus dem Plasma in die interstitielle Flüssigkeit kommt (127). Beim Herzversagen ist der Faktor, welcher zur Transsudation führt, die Zunahme des Venendruckes. Bei Lebercirrhose mit Ascites ist die *Kombination des erhöhten Druckes im Pfort*adersystem mit einer niedrigen Eiweißkonzentration im Plasma dafür verantwortlich. Beim nephrotischen Syndrom liegt die Ursache in der verringerten Konzentration der Serumproteine. In allen Fällen vollzieht sich die Transsudation von Flüssigkeit aus dem Plasma schneller als die Rückresorption in die Blutbahn. Das Überwiegen des *Flusses aus der vasculären* Abteilung führt zu einer Verminderung des Plasma

Abbildung 227 zeigt, daß bei der Stoffwechselalkalose und der Stoffwechselacidose die ursprüngliche Störung zu einer Veränderung des Bicarbonats führt und die Kompensation durch eine respiratorische Anpassung des Kohlensäuregehaltes erfolgt. Das Gegenteil ist der Fall bei der respiratorischen Acidose und respiratorischen Alkalose. Die Abbildung zeigt weiter, daß die Kompensationsmechanismen vorwiegend auf die Wiederherstellung des Quotienten 20 : 1 und damit auf die Aufrechterhaltung des pH hinwirken. Erst sekundär kommt es zur Wiederherstellung der physiologischen Konzentrationen von $HHCO_3$ und $BHCO_3$.

In der Praxis kommen Situationen vor, bei denen sowohl der Bicarbonatspiegel des Serums als auch die Alkalireserve des Plasmas normal sind, eine Störung des Sauren-Basen-Gleichgewichtes sich also nicht im Blutbefund ausdrückt (S. 981). In solchen Situationen ist die Bestimmung des pH im Plasma die einzige zuverlässige Maßnahme, die über die Wasserstoffionenkonzentration in der extracellulären Flüssigkeitsabteilung Auskunft gibt.

Endokrine Faktoren in der Regelung des Wasser- und Elektrolythaushaltes

Isolierung und Synthese verschiedener Hormone hat es in den letzten Jahren möglich gemacht, die Wirkung chemisch genau definierter Hormone auf den Wasser- und Elektrolythaushalt zu untersuchen und auch Hormonkombinationen zu testen.

Die klassische Beschreibung des Syndroms, welches durch das Versagen der Nebennieren entsteht, durch Thomas Addison 1855 wurde erst durch die Versuche von Loeb 1933 abgeschlossen, aus denen hervorging, daß ein charakteristischer Natriumverlust durch die Nieren stattfindet. Ein weiterer Schritt in der Erforschung dieser Krankheit war die Beobachtung, daß Nebennierenextrakt die Retention von Natrium fördert. In den vergangenen Jahren ist es möglich geworden, einige der Steroide der Nebenniere zu isolieren und festzustellen, daß bestimmte unter ihnen eine wesentlich geringere Wirkung auf die Natrium- und Chloridretention ausüben als andere wie DOCA und Aldosteron (148). Die salzretinierende Fähigkeit des Aldosterons ist ihrerseits, je nach der Untersuchungstechnik, 30 bis 100 mal größer als die von DOCA (149). Cortison und Hydrocortison haben einen wesentlich kleineren Einfluß auf den Wasser- und Salzhaushalt, doch einen größeren auf den Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Prednison, ein neues synthetisches cortisonartiges Steroid, hat nur eine sehr geringe natrium- und wasserretinierende Wirkung, führt dagegen deutlich zu Entzündungshemmung und vermehrter Stickstoffausscheidung (52). DOCA und Aldosteron sind also die beiden am stärksten auf die Regulierung des Natrium- und Kaliumhaushaltes einwirkenden Steroide. Sie erhöhen die renale Retention von Natrium und Wasser, während Kalium in vermehrtem Maße ausgeschieden wird.

Der Angriffspunkt bzw. der genaue Wirkungsmechanismus der Nebennierensteroide ist unbekannt, doch ist auf Grund experimenteller Befunde anzunehmen, daß sie auf das distale Segment der Nierentubuli einwirken. Homer Smith (154) hat ja bereits darauf hingewiesen, daß nur 15% des Natriums und Wassers des Primärfiltrates den distalen Tubulus erreichen und daß nur 1—2% des Natriums des Primärfiltrates ausgeschieden werden. Auch der Kationensparmechanismus liegt wahrscheinlich in den distalen Tubuli, in denen Wasserstoff-, Ammonium- und Kaliumionen gegen Natriumionen ausgetauscht werden. Dieser Austauschmechanismus ist bei adrenalektomierten Tieren nicht mehr so wirksam, wie Jimenez Diaz (85) und Pitts (129) gezeigt haben. Trotzdem behalten auch adrenalektomierte Tiere die Fähigkeit, ihren

Starker Natriumverlust durch den Harn auf Grund von Nierenkrankheiten ist selten da die Abnahme der Bildung von Glomerulusfiltrat bei Nierenversagen dazu führt daß dem tubulären Rückresorptionsmechanismus weniger Flüssigkeit angeboten wird und praktisch die gesamte Natriummenge zur Rückresorption gelangt *Bei primären Nierenkrankheiten* bleibt der Serumnatriumspiegel im allgemeinen recht konstant wenn nicht *im weiteren Verlauf der Krankheit* Erbrechen oder Diarrhoe dazukommen

Bei der Addisonschen Krankheit bei osmotischer Diurese und bei der Stoffwechselacidose können große Natriummengen verloren werden Die Störung beruht bei der Addisonschen Krankheit auf dem Fehlen der normalen hormonellen Beeinflussung der Tubuluszellen der Niere Bei der osmotischen Diurese liegt die Ursache entweder in der vermehrten Ausscheidung von Glucose (bei Diabetes) oder von Mannit (in Experimenten) Das Harnvolumen steigt an und damit die Natriumausscheidung Bei chronischen Nierenkrankheiten und in der Erholungsphase der akuten Tubulusnekrose kann der Harnstoff viel Wasser und Salze mit sich reißen Letzten Endes kann die Natriumausscheidung auch durch Quecksilberdiuretica erhöht werden Di *Kohlensäureanhydrasehemmstoffe welche das Freisetzen von Wasserstoffionen im* Tubulus verhindern führen zwar zu einer Verringerung des Wasserstoff Natrium ionen Austausches erlauben jedoch nur gelegentlich eine überschüssige Natriumausscheidung Auch Verbindungen wie Aminometradin können die Natriumausscheidung erhöhen obwohl wie bei den Xanthinen der genaue Mechanismus unbekannt ist Von gewissen Infekten insbesondere der Tuberkulose wird behauptet daß sie zu einer Störung der Nierenfunktion führen welche durch Natriumverlust ohne Dehydratation gekennzeichnet ist (150)

Dies sind die häufigsten ätiologischen Faktoren Pathophysiologisch ist von Bedeutung daß die extracelluläre Flüssigkeit hyposmotisch wird wenn der Körper Natrium im Überschuß über die entsprechende Menge Wasser verliert dadurch wird *die Secretion des antidiuretischen Hormons gehemmt und damit die* Ausscheidung von Wasser angeregt Auf der anderen Seite gelangt Wasser auch aus der extracellularen in die intracelluläre Abteilung unter Wiederherstellung des osmotischen Gleichgewichtes Plasma und interstitielle Flüssigkeit nehmen also allmählich ab Hypovolämie führt zu einer Verringerung des Minutenvolumens des Herzens und es kommt zu einer Verkleinerung der Bildung von Glomerulusfiltrat sowie zu Stickstoffretention Der Harn ist dünn und enthält nur Spuren von Natrium und Chlorid Die Erkennung des Natriummangelzustandes ist einfach wenn man die Umstände berücksichtigt unter denen er auftreten kann Klinisch bestehen im wesentlichen die gleichen Symptome die man in jedem Fall von verringertem Plasmavolumen beobachten kann anfangs Hypotonie mit der Neigung zu orthostatischem Kollaps und Kopfschmerz n später Muskelschwäche Muskelkrämpfe Verwirrungszustände und Stupor die ein ernstes klinisches *Bild darstellen Fehlen von Durst ist ein* wichtiges Symptom das häufig beobachtet wird und wahrscheinlich die Folge der Hyposmolarität der extracellulären Flüssigkeit ist Appetitlosigkeit Erbrechen und Schwindel treten in allen Fällen mäßigen oder schweren Natriummangels auf

Die Laboratoriumsuntersuchungen zeigen beim Natriummangel eine Erniedrigung des *gesamten Natriums im Körper Die Natriumkonzentration* im Serum hängt vom Hydratationszustand ab und kann normal sein wenn der Wasserverlust

sacht Dieser Teil des Wassers steht fur die Ausscheidung während der Wasser diurese zur Verfugung und wird bei Antidiurese mit Dehydratation vollkommen ruckresorbiert *Im distal n Tubulus ist die Wasserruckresorption durch eine maxi male Kapazitat und einen maximalen osmotischen Gradienten derart begrenzt daß nicht mehr als 5—7 cm³/min ruckresorbiert werden konnen und der Harn nicht starker als auf 1400 milliosmol/l konzentriert werden kann (172) Erreicht nur eine geringe Menge von Glomerulusfiltrat den distalen Tubulus in Anwesenheit von* antidiuretischem Hormon so ist es wahrscheinlich daß die Ruckresorption von Wasser durch die Konzentration der gelosten Substanzen oder durch den osmotischen Gradienten und nicht durch die Wirkung des antidiuretischen Hormons bestimmt wird Die Zufuhr hypertoner Losungen fuhrt zur Ausscheidung von Wasser selbst wenn das Versuchstier oder der menschliche Organismus dehydratisiert sind was darauf hinweist daß die Niere bei osmotischer Diurese die Harnkonzentration nicht uber bestimmte Grenzen hinaus erhohen kann (23 135)

In den letzten Jahren hat sich die Kenntnis des antidiuretischen Hormons er weitert SCHARRER und SCHARRER (139) konnten feststellen daß das Hormon von den Zellen der supraoptischen und paraventrikularen Kerne des Hypothalamus ge bildet wird und der Hinterlappen der Hypophyse als Depot wirkt aus dem das Hormon in den Kreislauf gelangen kann Klassische Untersuchungen von VERNEY (167) haben daruber hinaus gezeigt daß die Secretion des antidiuretischen Hor mons durch Veranderung im osmotischen Druck des Plasmas verursacht wird Vermittler sind Osmoreceptoren die bilateral in den vorderen Abschnitten des Hypothalamus liegen VERNEY beobachtete daß bei einem Hund mit Wasserdiurese die Injektion einer hypertonen Losung von Kochsalz Rohrzucker oder Glucose in die Carotis *interna Antidiurese hervorbringt* Andererseits fuhrte die Injektion von Wasser *zu einer Abnahme des osmotischen Druckes und zur Diurese moglicherweise infolge einer Unterdruckung der Secretion des anti liuretischen Hormons Man nimmt an daß die Freigabe des anti liuretischen Hormons aus der Neurohypophyse auf Grund nervoser Reize erfolgt Die antidiuretische Wirkung von Schmerz Rauchen und Gemutsbewegung geschieht ohne Abnahme der Bildung von Primarharn und* entsteht wahrscheinlich auf dem Umweg uber den Hypothalamus (36 151) Man nimmt auch an daß die Diurese nach Alkoholzufuhr teilweise die Folge einer veran derten Empfindlichkeit des Hypothalamus Hypophysen Systems ist (160) Ein wei terer Reiz zur Freigabe von antidiuretischem Hormon scheint in der Abnahme des extracellulären Volumens zu liegen die gleichzeitig auch Durstgefuhl hervorruft Bei niedriger Natriumkonzentration des Serums konnte man erwarten daß die hypotone extracellulare Flussigkeit die Bildung des antidiuretischen Hormons hemmt und eine Wasserdiurese zur Normalisierung der Konzentration von Natrium und anderen Substanzen eintritt Dies geschieht jedoch nicht ein Patient mit Natriummangel und Hyponatriamie — z B ein Patient mit Nebenniereninsuffizienz — zeigt nach [illegible] nimmt deshalb an daß in diesem Fall das [illegible] ntweder abnorm reagiert oder der osmotische [illegible] keinen Einfluß auf dieses System hat LEAF und MANBY (94) sowie WELT (173) haben Befunde mitgeteilt die dafur sprechen daß bei Patienten mit Natriummangel Veranderungen des osmotischen Druckes keine antidiuretische Wirkung haben Es wurde deshalb angenommen daß neben den Osmoreceptoren auch Volumreceptoren existieren die ebenfalls das Hypothalamus Hypophysen System beeinflussen Auf dieser Basis konnte man die verzogerte Wasserausscheidung bei der Nebenniereninsuffizienz erklären

Meinung ist es deshalb am zweckmäßigsten, nur so viel Wasser und Elektrolyte zuzuführen, bis sich die anomale Richtung in der Entwicklung der Elektrolytstörung umkehrt, und dann die früheren Verluste langsam auszugleichen, wobei die Anpassungsmechanismen der Nieren und Lungen voll ausgenutzt werden.

Bei Berücksichtigung des Gesagten konnte angenommen werden, daß die Berechnung des Natriummangels bei Hyponatriämie aus dem Volumen der extracellulären Flüssigkeit geschehen soll. Dies ist deshalb nicht richtig, weil durch den Natriummangel Wasser aus dem extracellulären Raum in die Zellen verschoben wird und dadurch der Serumnatriumspiegel auf einer Höhe bleibt, die kein korrektes Bild von der Größe des Natriumverlustes aus der extracellulären Flüssigkeit gibt. Diese Verschiebung von Wasser in die Zellen ist nicht der einzige Faktor, welcher das Serumnatrium auf einem höheren Spiegel hält, als dem Natriummangel entspricht; hinzu kommt der Wasserverlust, welcher den Natriumverlust unvermeidbar begleitet. Die Berechnung des Natriummangels aus dem gesamten Körperwasser statt aus der extracellulären Flüssigkeit beruht auf der Gleichheit des osmotischen Druckes in der gesamten Körperflüssigkeit. Während der Ersatztherapie nimmt die Natriumkonzentration in der extracellulären Flüssigkeit laufend zu und zieht eine entsprechende Zunahme der milliosmolaren Konzentration im Zellwasser nach sich. Die Zunahme der intracellulären Konzentration geschieht durch die Bewegung von Wasser aus der Zelle in den extracellulären Raum. Anders ausgedrückt kann man sagen, daß die Zufuhr von Salz zum extracellulären Raum einen Anstieg der osmolaren Konzentrationen im gesamten Körperwasser hervorruft. Man muß die Salzzufuhr so bemessen, als ob sie im gesamten Körperwasser verteilt würde, obwohl in Wirklichkeit das zugeführte Salz in der extracellulären Abteilung bleibt und nur der Anstieg des osmotischen Druckes sich in beiden Abteilungen auswirkt.

Geringgradige Natriummangelzustände werden durch die Zufuhr von isotonischer Kochsalzlösung behandelt. Die Menge hängt, wie oben berechnet, vom Gewichtsverlust ab. Liegen Hinweise auf ein hypovolämisches Kreislaufversagen vor, gibt man das erste Liter rasch, um die Blutversorgung der Niere zu normalisieren, damit dieses Organ die Regulierung des Säure-Basen-Gleichgewichtes wieder übernehmen kann. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, zu 700 cm³ isotonischer Kochsalzlösung 30 cm³ einer einmolaren Lösung von Natriumlactat und 300 cm³ Wasser zu geben, da dieses Gemisch (Leafsche Lösung) Natrium und Chlorid in physiologischeren Proportionen als die physiologische Kochsalzlösung enthält.

Schwerer und chronisch schwerer Natriummangel stellen ein schwierigeres therapeutisches Problem dar, weil große Mengen Natrium ersetzt werden müssen, große Kochsalzinfusionen zu Acidose führen können und häufig gleichzeitig ein Kaliummangel besteht, der durch massive Kochsalzinfusionen verstärkt werden kann. In den meisten Fällen geschieht der Verlust über den Magendarmkanal. Umfang und Art der Secretion in diesem Abschnitt können große Verluste erklären (Tab. 123). Mit Ausnahme des Magensaftes entsprechen die verschiedenen Secrete ungefähr der extracellulären Flüssigkeit. Gelegentlich werden auf diesem Wege acht bis neun Liter verloren. Zum Ersatz dieser großen Flüssigkeitsmenge läßt man sich in den meisten Fällen zweckmäßigerweise mehrere Tage Zeit; nur bei wenigen Patienten ist eine energische Therapie angezeigt. Hypertone Salzlösungen (3—5%) können bei der Ersatztherapie angewandt werden, jedoch erst nach genauen Erwägungen über die Größe des Natriummangels (16, 171). Die Messung der verlorenen Flüssigkeit sowie deren Chloridgehalt und pH erlauben oft den therapeutischen Bedarf exakt abzuschätzen. So kann dem Mangel von Anfang an vorgebeugt werden.

Flussigkeit Nach *ungefahr zwei Wochen des Durstens sind die Verluste großer als das ursprungliche extracellulare Volumen, und die intracellulare Flussigkeitsabteilung* hat etwa 50% des gesamten verlorenen Wassers geliefert Wahrend der ersten Phase der Dehydratation versucht die Niere den normalen osmotischen Druck der Korperflussigkeiten durch Ausscheidung von Elektrolyten aufrechtzuerhalten, während sie das Harnvolumen auf ein Minimum reduziert um so viel Korperwasser wie moglich zu sparen

Man nimmt an, daß verschiedene Mechanismen gegen die Austrocknung zusammen wirken Zunachst einmal regt die Zunahme des osmotischen Druckes im Plasma das *Hypothalamus Hypophysen System zu vermehrter Bildung von antidiuretischem* Hormon an, so daß es zu einer Zunahme der tubularen Wasserruckresorption kommt Dann nimmt die Natriumausscheidung ab in dem Maß in dem die Dehydratation fortschreitet, um die Gesamtbelastung der Niere zu verringern und die passive Wasserruckresorption im proximalen Tubulus zu verstarken Dieser Mechanismus ist möglicherweise das Ergebnis einer vermehrten Aldosteronaktivitat diese wiederum *die Folge des insgesamt verringerten Flussigkeitsvolumens (119) In diesem Stadium fließt immer noch das minimale Harnvolumen ab* das notwendig ist, um den Korper von den Endprodukten des Stoffwechsels zu befreien seine Menge wird dadurch bestimmt, daß die Niere den Harn nicht uber 1400 milliosmol/l konzentrieren kann Das Harnvolumen ist die Funktion zweier Variabler, namlich der Wasserkonzentration im Harn und der Menge auszuscheidender Substanzen Man nimmt an, daß die minimale Wassermenge die fur die Ausscheidung von einem Milliosmol benotigt wird (*minimale Harn Wasser Konzentration*) 0,7 cm³/milliosmol betrágt (164) Die Hohe der Ausscheidung der Substanzen hangt von der Menge der endogen ge[illegible]
[illegible]
[illegible]
wahl von Flussigkeitsersatz wesentlich Der Mindestbedarf an Wasser ist geringer bei Infusion *von Glucoselosung ohne anorganische Bestandteile* als von Glucose mit isotonischer Kochsalzlosung (die 300 milliosmol/l an anorganischer Substanz enthält)

Ist die Wasserzufuhr vier Tage unterbrochen und die Nahrungsaufnahme normal, so bleibt der Blutfluß *durch die Niere zunachst noch normal*, weil sich das Plasmavolumen nur wenig andert Schreitet die Dehydratation fort, so sinkt auch das Plasmavolumen wie die Volumina aller anderen Korperflussigkeiten, und der Plasmafluß durch die Niere wird verringert Die Bildung des Primarharns nimmt ab, der Harnstoffspiegel steigt an Es ist wichtig zu wissen, daß beim sogenannten einfachen Wassermangel Wasser *und Salz verloren werden, weil dies bei der Planung der Therapie berucksichtigt* werden muß Weiterhin ist von Bedeutung, daß bei der Dehydratation Kalium in stärkerem Maße als Stickstoff ausgeschieden wird, wahrscheinlich weil die Zelle Kalium abgibt, um den osmotischen Druck zu senken (118) Durst ist klinisch das wichtigste Symptom und sicher die Folge einer vermehrten Osmolarität der extracellulären Flussigkeit mit folgender intracellularer Dehydratation

Marriott (106) teilt den Wassermangel in drei Stadien ein In der „fruhen Phase" wird lediglich Durst bemerkt und es kommt zu einer Abnahme des Korpergewichtes *von zwei Prozent, was etwa 1500 cm³ Wasser entspricht Beim „mäßig schweren"* Wassermangel mit trockenem Mund, reduziertem Speichelfluß und Oligurie zusammen mit starkem Durst findet man einen Verlust von sechs Prozent Korpergewicht bzw 4500 cm³ Wasser In der „sehr schweren" Phase werden die bereits aufgezahlten

intracellulare Abteilung ubertreten und dies ist der wahrscheinliche Mechanismus fur die Hypokaliamie in der Erholungsphase nach diabetischer *Acidose* Im diabetischen Coma durfte die Rolle der Glykogenese beim Zustandekommen einer verringerten Serumkaliumkonzentration großer sein als bei irgendeiner anderen Krankheit, weil hier stark erschopfte Glykogenvorräte nach der Zufuhr von Insulin und Glucose sehr rasch wieder aufgefullt werden, es handelt sich also um eine Zunahme der *Kaliumkapazität*

Beim postoperativen Patienten kommt es durch das Zusammenwirken von unzureichender Zufuhr und vermehrtem Verlust zur Hypokaliämie, dabei kann die Kaliumkonzentration *des Serums infolge eines entsprechenden* Wasserverlustes normal sein Während der ersten zwei Tage nach einer großeren Operation tritt ein vermehrter Kaliumverlust, moglicherweise als Ausdruck einer Stress Reaktion mit vermehrter Nebennierenrindenaktivitat, zusammen mit einer Verringerung des Harnvolumens und der Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Harn auf Dadurch konnen präoperative Kaliumverluste, die vielleicht nicht hinreichend ersetzt worden waren verstärkt werden

Alkalose ist einer der wichtigsten Befunde sowohl als Folge als auch als Ursache des Kaliummangels Es ist nicht ganz klar, wie sie zustande kommt, weil die verschiedenen an der Entstehung beteiligten Mechanismen äußerst kompliziert sind

Die *Stoffwechselalkalose*, wie sie experimentell durch die intravenose Zufuhr von Natriumbicarbonat erzeugt werden kann oder in der Klinik infolge lang anhaltenden Verlustes von saurem Magensaft entsteht (63, 161), fuhrt sehr häufig zu Kaliummangel

Der Serumkaliumspiegel ist niedrig, weil Kalium in das Zellinnere verschoben wird Gleichzeitig kommt es jedoch zu einer vermehrten Ausscheidung des Kations in der Niere, die Bilanz wird negativ, und der Kaliumgehalt der meisten Zellen nimmt ab (29) Dieses etwas paradoxe Verhalten wird vielleicht klarer, wenn man die vermehrte *Kaliumausscheidung damit in Beziehung bringt, daß Kalium aus dem extra*cellulären Raum auch vermehrt in die Zellen der Nierentubuli gelangt und sich ihre Konzentration dort im Verhältnis zur Konzentration der Wasserstoffionen erhoht Dadurch kommt es zur vermehrten Ausscheidung des Kations Kalium anstelle des Wasserstoffions im Harn entsprechend dem Wettbewerb dieser beiden Ionen um den gemeinsamen Ausscheidungsmechanismus *wie er von* BERLINER *und* KENNEDY *(14) angenommen* wird (S 946) Die klinischen Befunde stimmen mit dieser Hypothese uberraschend gut uberein Die rasche Injektion von Natriumbicarbonat fuhrt zu vermehrter Ausscheidung von Bicarbonat und Kalium, und im Organismus entsteht ein Kaliummangel Während der Kaliumverlust fortschreitet, wird der Harn plotzlich sauer und zeigt damit die verringerte Kaliumkonzentration *im Vergleich zur Wasserstoffionen*konzentration in der Zelle („intracellulare Acidose") an Trotz bestehender Alkalose ist die Bicarbonatruckresorption in den Tubuli fast vollständig (89) Der Befund eines

(68) und dadurch zu einem gewissen Ausgleich der verringerten Wasserstoffionenkonzentration in der Zelle, die an sich das Ergebnis der respiratorischen Alkalose ist *Auch hier wird die* Bicarbonatruckresorption vollstandig und der Harn sauer (138)

Auch wenn der Kaliumverlust das Primare ist — seine Wege sind oben diskutiert — so folgt darauf eine Alkalose mit erhöhter Bicarbonatkonzentration *des Plasmas In dem* Maß, in dem intracelluläres Kalium in die extracelluläre Flussigkeitsabteilung

Nierenkrankheiten oder extrarenalen Kreislaufstörungen mit stark verringerter Nierendurchblutung und dementsprechend stark verringerter Bildung von Primärharn der Fall ist. Es wird im Abschnitt über Nierenkrankheiten (S. 975) weiter ausgeführt, daß anurische Patienten häufig einen verminderten osmotischen Druck ihrer Körperflüssigkeiten aufweisen, selbst wenn die Elektrolytbilanz unverändert ist. Dies rührt wahrscheinlich daher, daß diese Patienten körpereigenes Fett und Eiweiß verbrennen und dadurch Oxydationswasser bilden, das in der äußeren Bilanz nicht in Erscheinung tritt, aber in 24 Stunden doch immerhin 270 cm³/m² Körperoberfläche betragen kann (120). Das endogen gebildete Wasser kann das gesamte Körperwasser ohne wesentliche Änderung des Körpergewichtes vermehren, deshalb wird es bei einer Abschätzung der Wasserbilanz leicht übersehen.

Eine weitere Ursache vermehrter Wasserretention kann die fortgesetzte Bildung von antidiuretischem Hormon trotz niedrigem osmotischem Druck des Serums, normaler Nierendurchblutung und normaler Bildung von Glomerulusfiltrat sein. Die bekannten Wirkungen von Trauma, Schmerz und Gemütsbewegung dürften mindestens teilweise für die vermehrte Wasserretention, die in der ersten postoperativen Zeit beobachtet wird, verantwortlich sein. LE QUESNE und LEWIS (96) untersuchten 15 Patienten im Anschluß an eine Operation und beobachteten einen Gewichtsanstieg, während das Harnvolumen gleichzeitig abnahm und das spezifische Gewicht des Harnes anstieg. Sie folgerten, daß die Retention von Wasser während des ersten Tages nach einer Operation unabhängig von einer Natriumretention stattfindet und selbst dann zustande kommt, wenn die Natriumbilanz negativ ist („primäre Wasserretention"). Mit der Zunahme des Harnvolumens während der nächsten zwei Tage stiegen auch die Konzentrationen von Hämoglobin, Natrium und Chlorid an. Während der Periode der Wasserretention zeigte der Harn vermehrte Antidiuretinaktivität. Da eine Erniedrigung der Osmolarität die vermehrte Ausschüttung von antidiuretischem Hormon nicht verhinderte, wird angenommen, daß Schmerz, Nervosität vor der Operation, das Trauma der Operation und der Reiz der Narkose für die vermehrte Ausschüttung des Hormons verantwortlich zu machen sind. Die erhöhte Natriumrückresorption am Tage der Operation wird als Folge hämodynamischer Faktoren, welche die Nierendurchblutung senken und damit die Bildung des Glomerulusfiltrates verringern, und auch als Folge erhöhter Nebennierenrindenaktivität ange[illegible]

tritt am zweiten Tag wieder Natriumretention ein, vorausgesetzt, daß Natrium zugeführt wird. Diese Natriumretention kann eine Verlängerung der Wasserretention herbeiführen und damit einen Gewichtsanstieg verursachen. Die Untersuchungen zeigen, daß in der postoperativen Phase ein Patient zur Wasserintoxikation und Natriumretention neigt.

Das retinierte Wasser wird auf alle Flüssigkeitsabteilungen im Körper, also sowohl auf den intracellulären als auch auf den extracellulären Flüssigkeitsraum verteilt. Obwohl der extracelluläre Flüssigkeitsraum zunimmt, kommt es gewöhnlich nicht zu nachweisbaren Ödemen oder zum Lungenödem. Die individuellen Unterschiede in der Reaktion auf die Verringerung des osmotischen Druckes, die zu krankhaften [illegible]

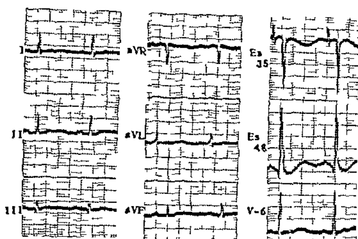


Abb 228 *Typisches Elektrocardiogramm bei Hypokaliamie*

standen länger dauern kann als die klinische Wiederherstellung der Kaliumkonzentration Dies weist darauf hin daß in manchen Fallen eine organische Veränderung des Myocards vorliegt die vielleicht der bei Tieren mit experimenteller Hypokaliämie ähnelt (28 87) Muskelschwache oder Lähmungen mit Überstreckbarkeit der Gelenke verringerten oder fehlenden Reflexen und mangelnder elektrischer Erregbarkeit scheinen mit dem Verhältnis der Kaliumkonzentrationen auf beiden Seiten der Zellwand und nicht mit tatsachlichem Kaliumverlust zusammenzuhängen Man nimmt an daß ein plotzliches Übertreten von Kalium in die Zelle die Ursache darstellt Solche Veranderungen sollen nach großen Mahlzeiten vorkommen und werden auf vermehrte Glykogenbildung in der Leber zuruckgefuhrt Nach den beschriebenen Ansichten von SCHRIVER nimmt dadurch die Kaliumkapazität des Korpers zu

Vollstandige oder teilweise Atonie der glatten Muskulatur, vornehmlich des Darmes ist auf einen Mangel an intracellulären Kaliumionen zuruckgefuhrt worden Es scheint jedoch daß in Wirklichkeit das Eindringen von Natrium in die Zelle im Austausch gegen Kalium fur diese Schädigung verantwortlich ist Es gezeigt werden konnte daß verschiedene Funktionen der glatten Muskulatur durch Natrium gehemmt und durch Kalium verstarkt werden

Klinisch wichtig ist die Tatsache daß mittelschwerer Kaliummangel zusammen mit Alkalose keine schweren Symptome hervorruft BLACK (16) hat bei experimentellem Kaliummangel (Serumkalium 2 6 mval/l) seine Arbeiten verrichten konnen Auf der anderen Seite gab FOURMAN (16) an daß Kaliummangel von ungefähr der gleichen Stärke wenn er zusammen mit Stoffwechselacidose auftritt zu schwerem Krankheitsgefuhl Verwirrungszustanden und Geistesabwesenheit fuhrt Dieser Schluß wird gestutzt durch das Vorkommen ähnlicher Symptome im Zusammenhang mit Kaliummangel bei einem Teil der Patienten nach diabetischem Coma bei denen eine Acidose immer noch besteht und bei denen die mit der Normalisierung verbundenen Vorgange das niedere Serumkalium weiter verringern konnen Apathie und Muskelschwäche wurden bei Patienten beobachtet die bei der Erholung von einer diabetischen Acidose ein Serumkalium von 3 1 mval/l und ein Serumbicarbonat von 20 mmol/l aufwiesen Die Zufuhr von Kaliumchlorid hob diese Beschwerden innerhalb sehr kurzer Zeit auf Im Gegensatz dazu konnte bei einem Patienten mit schwerem

volumens. Dies wiederum wirkt als physiologischer Reiz, der zur Retention von Salz und Wasser führt. Die Retention erfolgt meist in einer Flüssigkeit mit leicht verringertem osmotischen Druck. Der Fortgang dieser „Verdünnungshyponatriämie", wie sie auch bei der Wasserintoxikation beobachtet wird, begrenzt sich durch den Abfall des osmotischen Druckes von selbst, weil es dadurch zu einer Hemmung der Secretion von antidiuretischem Hormon kommt. Die Wirkung des verringerten osmotischen Druckes und der Reiz der Volumenkontraktion halten sich dann gegenseitig die Waage. Bei einigen Patienten mit Ödem kann sich eine Verdünnungshyponatriämie entwickeln, welche keine Beziehung zu einer Veränderung des Starling-Gleichgewichtes hat. Schwere chronische Krankheiten mit Unterernährung und Gewichtsverlust können zu Stoffwechselstörungen führen, die durch eine Abnahme der Osmolarität in der Zelle gekennzeichnet sind (174). Die physiologische Reaktion darauf besteht in einer Verschiebung des Zellwassers in die extracelluläre Flüssigkeit und darauffolgender Bewegung des Natriums in umgekehrter Richtung bis zur Wiederherstellung des osmotischen Gleichgewichtes, wodurch die Natriumkonzentration in der extracellulären Abteilung sinkt. Eine ähnliche Natriumbewegung aus der extracellulären Abteilung in die intracelluläre findet auch bei Kaliumverlust statt. In diesen Fällen wird durch Kaliumzufuhr die Natriumkonzentration im Serum erhöht, auch wenn die Natriumbilanz nicht positiv ist (52).

Die Retention überschüssiger Mengen Körperwasser kommt auch in der ersten postoperativen Periode vor und erklärt teilweise die Hyponatriämie, die häufig nach größeren Operationen besteht. Durch Reduktion der Wasseraufnahme unter den minimalen Bedarf kann sie teilweise oder vollständig verhindert werden (177). Durch den insensiblen Wasserverlust kommt es dann zu einem allmählichen Anstieg der Konzentrationen von Natrium und Chlorid.

Der „eigentliche Natriummangel" drückt sich in einer Verringerung des Gesamtnatriums im Körper aus, wobei die Natriumkonzentration im Serum niedrig, normal oder hoch sein kann. Zu Natriummangel kommt es, wenn der Natriumverlust größer ist als die Natriumaufnahme. Geringe Natriumzufuhr allein führt nicht zu Natriummangel, kann jedoch den auf andere Weise erzeugten Natriummangel verstärken. Bemerkenswerterweise führen die Kationenaustauscher, welche die Natriumresorption aus dem Darm hemmen, bei natriumfreier Kost nicht zu größeren Natriumverlusten im Stuhl, tauschen also das Natrium des Körpers nicht aus. Über diese Feststellungen besteht allerdings keine unbedingte Einigkeit. Andere Untersucher (64) fanden nämlich, daß auch bei verringerter Natriumzufuhr die Natriumausscheidung im Stuhl durch die Austauscher vergrößert wird. Bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz beseitigen die gleichen Austauscherharze pro Gramm Harz vier- bis fünfmal soviel Natrium. Dies ist leicht zu erklären, nachdem DENNIS und WOOD (53) gezeigt haben, daß die Natriumresorption im Ileum nach Adrenalektomie deutlich verringert ist, daß also mehr Natrium für die Austauscherharze zur Verfügung steht.

Ein klinisch bedeutsamer Natriummangel entsteht nur dann, wenn die Natriumverluste größeren Umfang annehmen. Eine wichtige Ursache ist starkes Schwitzen ohne entsprechenden Ersatz durch die Nahrung. Bei Krankheiten kann es durch den Verlust von Magendarmsecreten nach außen zu Natriummangel kommen, z. B. durch Erbrechen oder Diarrhoe, Fisteln oder Dauerdrainage. Die große Menge Natrium, die täglich in den Magendarmkanal secerniert und normalerweise rückresorbiert wird (etwa 1000 mval), erklärt, warum es bei den erwähnten Krankheiten leicht zu Natriummangel kommen kann.

$$b^K = b^N - (\Delta RN \cdot W)$$

In dieser Formel ist b^N die Stickstoffbilanz aus Zufuhr und Ausscheidung, ΔRN die Veränderung des Rest-N im Serum und W das gesamte Körperwasser (ungefähr 60% des Körpergewichts).

Die Kaliumbilanz nach Korrektur für Stickstoff (b^K), wie sie aus Gleichung (3) berechnet werden kann, kann nun in Gleichung (4) eingesetzt werden, aus der die Veränderung des intracellulären Kaliums ($\Delta K'$) zu berechnen ist.

$$\Delta K' = b^K - \Delta K_e \quad (4)$$

ΔK_e ist die Änderung des Kaliums in der extracellulären Flüssigkeit.

$$\Delta K_e = K_{e2} - K_{e1}$$
$$K_{e1} = K_1 \cdot E_1$$
$$K_{e2} = K_2 \cdot E_2$$

Dabei ist K_1 der ursprüngliche Kaliumgehalt des Plasmas, E_1 das ursprüngliche extracelluläre Volumen, K_2 der Kaliumgehalt des Plasmas zum Zeitpunkt der Berechnung und E_2 der extracelluläre Raum zum gleichen Zeitpunkt.

Hyperkaliämie wurde ursprünglich als eine Folge der Abnahme der Kaliumkapazität des Körpers und nicht als eine Zunahme des gesamten Körperkaliums, wie sie durch zu große Zufuhr von Kalium zustande kommen konnte, angesehen. Die Störung ist klinisch viel seltener als die Hypokaliämie, dagegen stellt sie ein wesentlich größeres therapeutisches Problem dar. Kaliumvergiftung wird bei Nierenversagen häufig beobachtet und ist die Folge einer unzureichenden Kaliumausscheidung. Auch die Nebennierenrindeninsuffizienz führt zu verminderter Kaliumausscheidung und vermehrter Ausscheidung von Natrium und Chlorid. Trotz der gleichzeitigen Dehydratation wird eine toxische Hyperkaliämie mit Hämokonzentration und niedrigem Serumnatriumspiegel sowie Acidose nur bei der Addisonkrise beobachtet. Hyperkaliämie geht oft mit Acidose einher (BLACK (16), SCRIBNER (147) und PITTS (75)). Man nimmt an, daß durch das Kalium die fixen Säuren des Plasmas genau wie durch das Natrium verringert werden. Eine Zunahme der gesamten Kationen in der extracellulären Flüssigkeit verringert die Schwere der sich entwickelnden Acidose beträchtlich. Auch bei der diabetischen Acidose kann es zur Hyperkaliämie auf diese Weise kommen, wenn hier auch Dehydratation und die Freigabe von Kaliumionen aus der Zelle in die extracelluläre Flüssigkeitsabteilung (infolge eines veränderten Stoffwechsels und der damit verbundenen Freigabe des an Glykogen gebundenen Kaliums) eine wichtige Rolle spielen.

—

besteht eine ausgezeichnete Korrelation zwischen der Erhöhung der T-Welle und der Zunahme der Serumkaliumkonzentration (KEITH, OSTERBERG, BURCHELL (87)). In der Klinik kann diese Korrelation aber nicht zur Feststellung des Kaliumspiegels gebraucht werden, weil sie wahrscheinlich Ausdruck eines erhöhten Quotienten zwischen extracellulärem und intracellulärem Kalium ist. Die ersten Veränderungen der Elektrocardiogramme, die bei zunehmender Hyperkaliämie auftreten, sind auf Störungen der Repolarisation zurückzuführen. Die Reihenfolge der elektrocardiographischen Veränderungen beim Anstieg des Serumkaliums von 4 mval/l auf 8 mval/l oder mehr ist folgende: Zunächst nimmt die Höhe der T-Welle zu, wobei ihr auf- und absteigender Ast steil wird, dann verlängert sich der QRS-Komplex, die P-Wellen

Das seltene Zusammentreffen eines vermehrten Harnnatriums mit einem verminderten Gesamtnatrium im Körper und einer niedrigen Serumnatriumkonzentration kann in Fällen beobachtet werden, in denen die tubuläre Rückresorption gestört ist, wie bei der Nebenniereninsuffizienz.

MARRIOTT (106) hat den Natriummangel in drei Gruppen eingeteilt. Er spricht von einem mäßigen Mangel, wenn ein Defizit von 8 mval/kg Körpergewicht besteht, von einem mäßig bis schweren Mangel bei einem Defizit von 8—13 mval/kg Körpergewicht und von schwerem bis sehr schwerem Mangel bei 13—21 mval/kg Körpergewicht. Diese Untergruppierung beruht auf klinischen Symptomen und stellt nach MARRIOTT einen groben Hinweis für die Abschätzung des Salzmangels dar. BLACK (16) hat den Natriummangel in akute, leichte chronische und schwere chronische Fälle eingeteilt. Im allgemeinen ist es jedoch sehr schwierig, klare Unterschiede bei diesen Unterteilungen herauszuarbeiten. In jedem einzelnen Fall muß man sich durch sorgfältige Bewertung aller Beobachtungen ein Bild von der Schwere des Salzmangels machen. Anamnese, Untersuchung und Laboratoriumsbefunde gehen dabei Hand in Hand und geben wichtige Hinweise für die Behandlung.

Nachdem der Natriumverlust immer mit Wasserverlust verbunden ist, ist es unmöglich, seine Größe ausschließlich auf Grund von Serumuntersuchungen abzuschätzen. Andererseits ist es in der Praxis nicht möglich, gleichzeitig das Gesamtnatrium des Körpers, das Volumen der extracellularen Flüssigkeit und das des gesamten Körperwassers zu bestimmen, und man muß sich deshalb der Serumnatriumkonzentration zusammen mit der Veränderung des Körpergewichtes bedienen. Bei der Therapie ist zwischen Natriummangel mit normaler Serumkonzentration, bei der nur Natrium zusammen mit Wasser ersetzt werden muß, und Natriummangel mit niedrigen Serumkonzentrationen zu unterscheiden, bei der die Ersatztherapie sowohl das Natrium, das zusammen mit Wasser verloren wurde, als auch den Natriummangel in der verdünnten Körperflüssigkeit berücksichtigen soll.

Folgende Beispiele mögen das verdeutlichen. Im ersten Fall sei bei einem 70 kg schweren Patienten der akute Gewichtsverlust durch den Verlust von Salz und Wasser 3 kg, das Serumnatrium mit 140 mval/l normal. Man darf annehmen, daß der Gewichtsverlust sich lediglich auf die extracelluläre Flüssigkeit bezieht, so daß die Menge Natrium, die ersetzt werden muß, 3 mal 140 = 420 mval beträgt. Durch genauere Bestimmung kann man den tatsächlichen Verlust von extracellulärer Flüssigkeit berechnen und dann den Patienten entsprechend behandeln. In jedem Fall ersetzt eine Behandlung auf Grund dieser Berechnung lediglich das Natrium, welches in einer dem Wasserverlust entsprechenden Menge verloren wurde. Wurde verhältnismäßig mehr Natrium als Wasser ausgeschieden, so muß die Berechnung etwas abgeändert werden. Die Abnahme der Natriumkonzentration wird mit der geschätzten (60% des Körpergewichtes) oder gemessenen (D_2O-Verdünnung) Menge des gesamten Körperwassers multipliziert. Wenn z. B. der 70 kg schwere Patient eine Serumnatriumkonzentration von 125 mval/l aufweist, dann beträgt die Abnahme der Natriumkonzentration 15 mval/l (140 mval/l—125 mval/l), das Gesamtkörperwasser 42 l (60% von 70 kg) und das Natriumdefizit 15 · 42 = 630 mval. Theoretisch sollte diese Berechnung zusammen mit der Berechnung des Natriumverlustes, der in physiologischen Proportionen mit dem Wasserverlust zustande kam, angewandt werden. Zu diesem Zweck mußten der Natriumverlust mit Wasser, der 420 mval betrug, und der Natriumverlust im Überschuß, der auf 630 mval berechnet wurde, addiert werden. In der Praxis kommen aber eine Reihe anderer Kompensationsmechanismen zur Wirkung, so daß die berechneten Zahlen fast immer zu hoch sind. Nach unserer

Bei der Behandlung der Hyperkaliämie ist die Erkennung der Grundkrankheit und die Verhinderung einer schweren Hyperkaliämie durch Beschränkung der Kaliumaufnahme von größter Wichtigkeit Die Wiederherstellung des Zellstoffwechsels verringert die Kaliumfreisetzung aus der intracellulären Abteilung Schock gleichgültig welcher Genese, muß gründlich behandelt werden, um das Versagen des Kreislaufes zu beheben und die Nierenfunktion zu bessern, damit die Nieren befähigt werden, den Kaliumüberschuß auszuscheiden Nachdem die Kaliumvergiftung am *häufigsten bei Nierenversagen* mit all seinen Komplikationen beobachtet wird kann man nur selten den *Natrium Kalium Antagonismus* (BUNGE (27)) *ausnutzen* da große Natriummengen, wie sie für eine wirksame Behandlung notwendig wären, die Gefahr des Lungenödems mit sich bringen Die Anwendung von Kationenaustauschern wird weiter unten diskutiert (S 977) Die wirksamste Behandlung der akuten Kaliumvergiftung ist die Anwendung der extracorporalen Dialyse, der künstlichen Niere Auch die vorübergehende Verringerung der Hyperkaliämie durch Zufuhr von Glucose und *Insulin*, welche infolge der *Bildung* von *Hexosephosphaten* zu Kaliumbindung (ein Schritt in der Glykogenese) führt, ist anzuraten SCRIBNER und BURNELL (29) empfehlen, *zur Behandlung von Patienten mit Acidose und Hyperkaliämie den kaliumverringernden* Effekt der Alkalose auszunutzen Sie geben an daß die Azotämie und die Kaliumkonzentration im Serum durch die Zufuhr von Natriumbicarbonat verringert werden konnten, doch waren unsere eigenen Bemühungen mit dieser Therapie nicht besonders erfolgreich Dagegen gelang es uns, durch die Anwendung von 750 g *Glucose in der Form einer 50% Lösung zusammen mit 1 E Altinsulin pro 2 g Glucose* den Kaliumspiegel im Serum zu verringern

Grundprobleme der Elektrolyttherapie

Es wurde auch erwähnt, daß Mangel oder Überschuß von Natrium, Kalium, Chlorid und Wasser *in naher Beziehung zueinander und zu den Mechanismen der Wasser*stoffionenregulierung stehen Dies bedeutet, daß die meisten Patienten mit veränderten *Flüssigkeits und Elektrolythaushalt Mischformen der Elektrolytstörungen* aufweisen, auch wenn das klinische Bild auf die Störung einer einzelnen Elektrolytkomponente hinweist

Ehe man eine Therapie versucht, sollten alle diagnostischen Möglichkeiten erschöpft werden Aus Vorgeschichte Untersuchungsbefund und den im Laboratorium gewonnenen Werten sollte man dann die Größe der Störung feststellen und die notwendige Behandlung festlegen Wie diese Berechnungen geschehen, ist *ausführlich* besprochen worden Ist das Problem verwickelt und die Störung *weitreichend*, so sind mehrere Tage für die Normalisierung notwendig und Bilanzuntersuchungen besonders wichtig Alle zugeführten und ausgeschiedenen Stoffe sollten gemessen werden Am wichtigsten ist hierbei die Bilanz von Wasser, Natrium, Kalium, Chlorid und Bicarbonat

Wenn der Umfang der Störung abgeschätzt ist, dann steht eine Vielzahl von Lösungen verschiedener Salzkonzentrationen und kombinationen zur Verfügung die einen ziemlich genauen Ersatz jedes beliebigen Defizits ermöglichen *In Tabelle 124* sind solche Lösungen zusammengestellt Sie werden zweckmäßig in vier Gruppen aufgeteilt

Pathologie des Kaliumstoffwechsels

Die Schwere der Stoffwechselstörungen des gesamten Körpers, die infolge eines Mangels oder einer abnormen Verteilung des Kaliums im Organismus zustande kommen können, weisen auf die große Bedeutung dieses Kations in der Zelle hin. Die Ausdrücke Hypokaliämie und Hyperkaliämie beziehen sich lediglich auf die Konzentration des Kaliums im Plasma und in der extracellulären Flüssigkeit und geben nicht in allen Fällen die wirklichen Verhältnisse in Beziehung auf den Gesamtgehalt des Körpers an Kalium wieder. Dennoch sind vorsichtig ausgewertete Bestimmungen der Kaliumkonzentration des Serums eine brauchbare Grundlage für die Behandlung von Patienten mit Störungen des Kaliumstoffwechsels, worauf vor allem SCRIBNER und BURNELL (147) hingewiesen haben. Sie definieren den Kaliummangel und den Kaliumüberschuß als das Verhältnis zwischen dem gesamten Kalium des Körpers und der „Gesamtkaliumkapazität". Mit Gesamtkaliumkapazität bezeichnen sie die Summe aller Anionen und anderer chemischer Gruppen außerhalb des extracellulären Raumes, die in der Lage sind, Kaliumionen festzuhalten oder zu binden. Die Komponenten der Gesamtkaliumkapazität sind Eiweiße und Anionen aller Zellen einschließlich der Erythrocyten, das Glykogen von Leber und Muskulatur sowie der Knochen. Dementsprechend ist Kaliummangel die Abnahme des gesamten Kaliums im Körper in Beziehung zur Kapazität und Kaliumüberschuß die Zunahme dieses Quotienten. Kaliumüberschuß kommt in der Regel nur durch eine Abnahme der Kaliumkapazität, selbst in Fällen mit schwerer Hyperkaliämie zustande. Dies kann am besten am Beispiel eines Patienten mit Nierenversagen erklärt werden, bei dem der gesamte Kaliumgehalt konstant bleibt, weil die Nieren nicht in der Lage sind, Kalium auszuscheiden (160), gleichzeitig aber die Gesamtkaliumkapazität abnimmt, da der Patient seine Glykogenvorräte verbraucht, die Zahl seiner Erythrocyten verringert und sein Gewebsprotein im Energiestoffwechsel verbrennt.

Eine Verringerung der Kaliumkonzentration in extracellulären und intracellulären Flüssigkeiten ist bei vielen Krankheiten beobachtet worden. Der Kaliummangel kann dabei durch verschiedene Mechanismen zustande kommen und die relative Bedeutung dieser Mechanismen kann von Fall zu Fall stark schwanken. Erbrechen und der Verlust von Magendarmsecret durch eine Sonde oder Fistel kann zu einem Kaliumverlust von 100—200 mval/Tag führen. Hat vornehmlich der Magensaft zu dem gesamten Verlust beigetragen, dann ist der Kaliumverlust relativ hoch, weil Magensaft viel Kalium enthält. Eine Verringerung der Nahrungsaufnahme und damit der Kaliumzufuhr, die bei diesen Krankheiten ebenfalls in der Regel stattfindet, kann den Ernst der Situation verstärken. Bei Diarrhoe ist der Natriumgehalt der Stühle zwar meist erhöht; solange die Stühle wässerig sind, nimmt der Wassergehalt aber ab, dann wird die Konzentration des Kaliums größer als die des Natriums (DARROW (45)). Der normale Stuhl des Erwachsenen enthält doppelt so viel Kalium (12 mval/kg) wie Natrium. Ein großer Teil des Kaliums im Stuhl ist wahrscheinlich in den Bacterien festgehalten und steht daher nicht für die Rückresorption zur Verfügung. Vermehrter Kaliumverlust durch die Niere kann eingeteilt werden (61) in eine vermehrte Kaliumausscheidung während der polyurischen Phase nach akuter Tubulusnekrose, in Kaliumverlust auf Grund einer Schädigung der tubulären Mechanismen der Harnansäuerung und Bicarbonatrückresorption, wie dies bei der renalen tubulären Acidose und beim Fanconi-Syndrom vorkommt, und in vermehrte Kaliumausscheidung bei Überaktivität der Nebennierenrinde. Durch die gleichzeitige Injektion von Glucose und Insulin kann Kalium aus der extracellulären in die

Die erste Gruppe umfaßt Lösungen, die Wasser ohne Elektrolyte zuführen. Diese Lösungen enthalten in der Regel 5—10% Glucose, die verwertet wird und das Wasser zur freien Verteilung zwischen dem extracellulären und intracellulären Raum hinterläßt, wie das bei der einfachen Dehydratation erwünscht ist.

Die zweite Gruppe enthält hypotone Lösungen mit niedrigen Elektrolytkonzentrationen. Diese Lösungen werden bei Patienten mit Dehydratation und begleitenden Elektrolytverlusten verwendet.

In der dritten und größten Gruppe sind isotone Lösungen von Salzen in verschiedenen Kombinationen zusammengestellt, mit dem Zweck, die Zufuhr dem Bedarf des Körpers so genau wie möglich anzupassen, so z. B. den Verlust von Magensaft, der hauptsächlich Chlorid und Wasserstoffionen betrifft und deshalb zur Alkalose führt, durch eine Lösung, die einen Überschuß an Chlorid im Vergleich zu Natrium enthält, zu beheben. Im Gegensatz dazu beraubt eine Drainage des Darms den Körper der Alkaliionen, so daß in der Regel ein Kationenmangel mit Acidose entsteht. Verständlicherweise muß die Lösung für die Behandlung dieser Krankheit zusätzlich zu den Alkaliionen Puffersubstanzen enthalten, die das normale Säure-Basen-Gleichgewicht wieder herstellen. Eine Lösung mit viel Kalium und wenig Natrium ist indiziert, wenn die Kombination aus Hypokaliämie und Alkalose diagnostiziert wird.

Die vierte Gruppe, die aus hypertonen Kochsalzlösungen besteht, darf nur mit äußerster Vorsicht bei echtem Natriummangel und bei den sehr seltenen Fällen eines anderweitig nicht zu behandelnden Herzversagens verwendet werden, wie dies in den entsprechenden Abschnitten besprochen wird.

Wenn es die Umstände erlauben, soll man die Ersatzlösungen durch den Magendarmkanal geben, da der Organismus seinem Bedarf entsprechend resorbiert und so die physiologischsten Ergebnisse erzielt werden können. In vielen Fällen ist jedoch die parenterale Anwendung notwendig; hier ist dann die intravenöse Zufuhr der subcutanen überlegen.

Wenn die Diagnose einer sich entwickelnden Störung des Wasser- oder Elektrolythaushaltes gestellt ist, muß in erster Linie die weitere Entwicklung der Störung *so rasch wie möglich aufgehalten werden, während es bei weitem nicht so wichtig ist* und gelegentlich sogar unklug sein kann, die normalen Verhältnisse voreilig wieder *herzustellen*. Ist es einmal gelungen, die Entwicklung der Störung aufzuhalten, läßt man sich zweckmäßigerweise mehrere Tage Zeit, um die Elektrolytverhältnisse *zu normalisieren*.

Elektrolytstörungen bei Nierenkrankheiten

Die wichtige Rolle der Nieren in der Regulierung der Körperflüssigkeiten und Elektrolyte ist von Homer Smith (154) ausgezeichnet definiert worden. Die Zusammensetzung des Blutplasmas wird nicht bestimmt durch das, was der Mund aufnimmt, sondern durch das, was die Niere behält.

Die *primären Funktionen* der Nieren sind Ausscheidung und Konservierung. Sie sind der wichtige Kanal, durch den die Endprodukte des Stoffwechsels aus dem Organismus entfernt werden; erlauben aber auch *gleichzeitig die selektive* Konservierung von Substanzen, die der Körper weiterhin braucht. Diese beiden Vorgänge *ergänzen einander*, und beim Gesunden wird dadurch eine relative Konstanz der Zusammensetzung des inneren Milieus aufrechterhalten.

gelangt und verloren geht, dringen zwei Natriumionen und ein Wasserstoffion im Austausch gegen drei Kaliumionen in die Zelle ein (42). Der Austausch von fixem Kation in der Zelle gegen Wasserstoffionen aus der Kohlensäure der extracellularen Flüssigkeit führt zu der gleichen Wirkung in bezug auf die Zusammensetzung der extracellulären Flüssigkeit wie die Zufuhr von $BHCO_3$. Der Bicarbonatspiegel muß ansteigen, es sei denn, die Nieren würden mehr fixes Kation als fixes Anion ausscheiden. Dies tun sie aber nicht. Es kommt zur „intracellulären Acidose". Dieser eben diskutierte Mechanismus, der infolge von Hypokaliämie gleichzeitig zu extracellulärer Alkalose und intracellulärer Acidose führt, hängt wahrscheinlich nicht von der Niere ab, nachdem bei nephrektomierten Ratten durch die Zufuhr von Kaliumsalzen das umgekehrte Verhalten erzeugt werden kann (75). Die Zunahme des Wasserstoffions innerhalb der Zelle führt, wie bereits mehrfach erwähnt, zu einer Zunahme der Wasserstoffionenausscheidung und der Bildung eines sauren Harns. Die Rückresorption von Bicarbonat ist erhöht, weil vermehrt Wasserstoffionen für den Austausch gegen Natriumionen zur Verfügung stehen (Abb. 226). Deshalb wird die Plasmaalkalose, nachdem sie durch den intracellulären Kaliummangel und die damit zusammenhängende intracelluläre Acidose einmal entstanden ist, durch die vermehrte Bicarbonatrückresorption und die Ausscheidung von Wasserstoffionen aufrechterhalten, solange die Nierenfunktion intakt ist.

Die elektrocardiographischen Veränderungen, die bei Hyperkaliämie und Hypokaliämie vorkommen, sind für die Diagnose und die Beobachtung dieser abnormen Zustände von großer Bedeutung. Sie weisen schon frühzeitig auf die Verarmung des Körpers an Kalium hin.

Bei der Hypokaliämie besteht keine quantitative Beziehung zwischen der Höhe des Serumkaliumspiegels und der EKG-Veränderung. Bei der Hyperkaliämie ist die Veränderung des Elektrocardiogramms wahrscheinlich die Folge des vergrößerten Quotienten von extracellulärer und intracellulärer Kaliumkonzentration, dagegen ist es immer noch unsicher, ob bei der Hypokaliämie die elektrocardiographischen Veränderungen auf die Verminderung des extracellulären Kaliums oder des Kaliums in der Herzmuskelfaser zu beziehen sind.

Surawicz und Lepeschkin (162) bevorzugen für die Diagnose der Hypokaliämie die Messung der QU-Dauer an Stelle der QT-Dauer, weil T und U verschmelzen.

Die charakteristischen Veränderungen (Abb. 228) bestehen in einem Durchhängen des ST-Segmentes, einer Abflachung der T-Welle und einer Hebung der U-Welle. Nehmen die hypokaliämischen Veränderungen zu, so wird das normalerweise ansteigende ST-Segment zuerst horizontal und später nach abwärts gerichtet. Wenn die T-Wellen negativ werden, richtet sich die Konkavität der ST-Strecke nach unten, die Höhe der U-Welle nimmt mit dem Grad der Hypokaliämie zu. Die für die *Hypokaliämie typischste Veränderung ist durch ein ST-Segment und eine* T-Welle gekennzeichnet, die der U-Welle entgegengerichtet sind. Bei Tieren wurde nach Hypokaliämie auch eine Erhöhung der P-Welle beobachtet. Der Einfluß der Hypocalcämie auf das Elektrocardiogramm besteht in einer Verlängerung des QT-Intervalls, eine Veränderung, durch welche die ST-Strecke flach wird, während die T-Welle selbst entweder gut ausgebildet ist, in die U-Welle übergehen kann oder von der U-Welle vollkommen verdeckt wird. Die Zufuhr von Kalium normalisiert die Form des ST-Segmentes, der T-Welle und der U-Welle, während die Korrektur der Hypocalcämie die ST-Strecke auf normale Werte verkürzt. Es sei jedoch vermerkt, daß die Normalisierung des Elektrocardiogramms unter Um-

die Verringerung der Konzentrationsfähigkeit sind die Folgen der verringerten Nierendurchblutung, darüber hinaus schädigt die Hypoxie die Tubuluszellen Wird eine Kreislaufstörung mit Kreislaufkollaps und anhaltender Hypotonie nicht erfolgreich behandelt, so kommt es zu bilateraler Nekrose der *Nierenrinde* (126), schweren Tubuluschaden oder beidem (19) mit Oligurie, Stickstoffretention und Azotämie

Die *akute Tubulusnekrose ist eine Krankheitseinheit, die durch eine Vielzahl* ätiologischer Faktoren verursacht werden kann Zu diesen Ursachen gehören ausgedehnte Quetschungen, Transfusionen mit unverträglichem Blut, Schock und Vergiftungen mit nephrotoxischen Substanzen wie Sublimat, Tetrachlorkohlenstoff und anderen (33, 34) Ihr klinisches Charakteristikum ist die Ausbildung einer Oligurie, die gelegentlich zu Anurie fortschreitet, ein allmähliches Ansteigen von Harnstoff und Kreatinin im Blut, Störungen des Elektrolythaushaltes, besonders Hyperkaliämie Urämie und Tod, wenn die *Funktionen nicht wieder hergestellt werden Bei der*

durch die nephrotoxischen Verbindungen hervorgerufen Diese Gifte erreichen wenn sie in den Kreislauf gelangen, alle Nephrone gleichzeitig und schädigen den ersten Teil des Tubulus, *mit dem sie durch die Rückresorption aus dem Glomerulusfiltrat* in Berührung kommen Es folgt eine Degeneration der Tubulusepithelien, wobei jedoch die Grundmembran intakt bleibt Die zweite Art der Veränderungen die man als Folge eines fortgeschrittenen Kreislaufversagens und der damit verbundenen Ischämie ansieht, ist eine Auflösung der Tubuluszelle einschließlich der Grundmembran, die zu einer Zerreißung der tubulären Kontinuität führt, so daß der *Inhalt der*

... Art der Läsion
ch
3)

Das relative Vorwiegen der einen oder der anderen Art dieser Läsionen hängt von der klinischen Ursache ab Bei der Sublimatvergiftung werden beide gefunden, wobei die nephrotoxischen Läsionen überwiegen Im Gegensatz dazu werden in der Schockniere wenig nephrotoxische Läsionen beobachtet, während Tubulorrhexis häufig ist (124)

Die physiologischen Veränderungen wie sie BULL mit seinen *Mitarbeitern* (26) untersucht hat, beginnen mit verminderter Nierendurchblutung und Verringerung *der Bildung von Glomerulusfiltrat* Das Glomerulusfiltrat das nicht mehr in Berührung mit einem normal funktionierenden Tubulusgewebe steht fließt entlang der Grundmembran der zerstörten Tubuli und diffundiert passiv in den Blutstrom zurück Lediglich einige nicht betroffene Nephrone gestatten *die Bildung von wenig Urin* und machen das Auftreten der Anurie selten Die Oligurie ist jedoch meist schwer *und die Azotamie entwickelt sich infolge des Aufhörens der normalen* Harnbildung Die Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und anderen Rest N Substanzen steigen im Blut an Der klinische Verlauf kann kurz oder lange dauern, die klinischen Erscheinungen können leicht oder schwer sein

Die Fähigkeit des Nierenepithels zur Regeneration ist groß Manchmal beginnt ... nach der Wiederherstellung der Glomerulusfunktion rasch anzu ... bene Störung der Tubulusfunktion ... *n Gewicht des Glomerulusfiltrates*

Kaliummangel (21 mval/l) nach dem Verlust von Magensaft Muskelschwäche nicht nachgewiesen werden

Der Nachweis von Kaliummangel ist schwierig da die Kaliumkonzentration im wichtigsten Reservoir dem intracellularen Raum nicht bestimmt werden kann Man muß sich deshalb auf indirekte Anhaltspunkte wie die Anamnese eines Kalium verlustes Muskelschwäche elektrocardiographische Veränderungen und auf indirekte biochemische Befunde verlassen Ein niedriger Serumkaliumspiegel bedeutet fast immer Kaliummangel mit der Ausnahme einer Verdünnung der extracelluaren Flüssigkeit

Wenn der Bicarbonatspiegel aus nicht ersichtlichen Gründen ansteigt muß man an Kaliummangel denken vor allem wenn die Zufuhr von Kochsalz oder Ammonium chlorid die normalen Elektrolytverhältnisse nicht wieder herstellt Einige Autoren nehmen bei einem Abfall des Serumkaliums von 4 auf 3 mval/l bei einem 70 kg schweren Mann einen Verlust von 100—200 mval Kalium an aber auch diese Annahme ist nur verläßlich wenn das Serum pH normal ist Nachdem bei Acidose der Serum kaliumspiegel ansteigt kann eine normale Kaliumkonzentration zusammen mit Acidose bereits einen gewissen Kaliummangel bedeuten und ein niedriger Serum kaliumspiegel Ausdruck eines schweren Mangelzustandes sein

Milne und Mitarbeiter (114) nehmen eine enge Beziehung an zwischen der Größe des Mangelzustandes und der Kaliummenge die nach einer oralen Dosis von 125 mval eines Kaliumsalzes ausgeschieden wird Ihrer Ansicht nach bedeutet die Ausscheidung von mehr als 10 mval Kalium pro Tag im Harn daß der Kaliumverlust insgesamt nicht größer als 350 mval ist Nachdem ein Kaliummangel immer auch mit einem *Mangel an anderen Elektrolyten und Wasser einhergeht nimmt das extracellulare* Flüssigkeitsvolumen ab Dadurch kann der Serumkaliumspiegel normal bleiben Die Verdachtsdiagnose des Kaliumverlustes ruht dann auf der Anamnese Werden

und Niere die notwendig ist ehe Kalium parenteral gegeben wird Kaliumlösungen zur parenteralen Therapie sollten nie mehr als 40 mval/l enthalten und nie rascher als ein Liter in vier Stunden zugeführt werden Die Wiederherstellung von Patienten mit schwerem Kaliummangel kann aus diesen Gründen bis zu sechs Tagen dauern Bilanzprüfungen erleichtern die Berechnung des täglichen Bedarfs und sind vor allem wichtig wenn anhaltender Kaliumverlust zu erwarten ist Obwohl die Methode umständlich ist gibt sie das Verhalten des extracellularen und intracellulären Kaliums deutlich wieder

Nachdem Kalium auch in die Struktur der intracellularen Eiweiße eingebaut wird müssen Bilanzuntersuchungen den Eiweißstoffwechsel berücksichtigen die Kalium bilanz muß durch die Stickstoffbilanz korrigiert werden (29)

$$b^K = b^K - 3b^N \qquad (3)$$

Dabei ist b^K die korrigierte Kaliumbilanz b^K die Kaliumbilanz berechnet aus Zufuhr und Ausscheidung des Kations 3 ist der Faktor der die Beziehung zwischen der Stickstoffbilanz und der Kaliumbilanz herstellt (er bedeutet daß pro Gramm Stick stoff 3 mval Kalium retiniert oder ausgeschieden werden) und b^N ist die Stickstoff bilanz nach Korrektur für Veränderungen des Rest N (RN) im Serum sie berechnet sich ihrerseits aus

Störungen des normalen Kaliumgradienten zwischen intracellulärer und extracellulärer Flüssigkeit. Ausgedehnte Gewebsschäden, die Anhäufung von nekrotischem Gewebe sowie Hämolyse mit Freisetzung von intracellulärem Kalium in den extracellulären Raum, aus dem es nicht ausgeschieden werden kann, können zu einer Erhöhung der Serumkonzentration des Kaliums auf toxische Werte führen. Nach Erschöpfung der Kohlenhydratlager wird der Calorienbedarf des Körpers teilweise durch den Abbau von Gewebsproteinen gedeckt, wodurch weitere Mengen Kalium in die extracelluläre Phase entlassen werden. Hyponatriämie und Acidose verstärken die toxische Wirkung der Hyperkaliämie (MERILL, LEVEINE, SOMERVILLE, SMITH (111)). Die Symptome der Hyperkaliämie sind Störungen der neuromuskulären Funktion einschließlich des Reizleitungssystems des Herzens. Elektrocardiographische Veränderungen und Arrhythmien sind bei der Kaliumvergiftung häufig. Obwohl das Elektrocardiogramm als Ausdruck der Kaliumvergiftung angesehen werden kann, ist eine genaue Korrelation zwischen der Kaliumkonzentration im Serum und den elektrocardiographischen Veränderungen nicht nachzuweisen.

Die Abnahme in der Bildung von Primärfiltrat führt zu einem Anstieg der Serumphosphate. Die erhöhte Phosphatkonzentration verringert sowohl das Gesamtcalcium als auch dessen ionisierte Fraktion, doch ist die Rolle der Hypocalcämie bei der Ausbildung der Symptome der Urämie überschätzt worden. Tetanie auf Grund von Hypocalcämie, d. h. Verringerung des ionisierten Calciums, ist jedoch nicht selten. In Fällen völliger Anurie trägt hierzu auch noch die Hyperkaliämie bei, da die neuromuskuläre Erregbarkeit durch die einwertigen Alkaliionen vor allem durch Kalium und weniger durch Natrium erhöht wird, während die zweiwertigen Calcium- und Magnesiumionen sie verringern. Nachdem Alkalose die Konzentration des ionisierten Calciums senkt, kann eine plötzliche Zunahme des Serum-pH durch Infusion von Natriumbicarbonatlösung (bei einem Versuch, die Acidose des Nierenversagens zu korrigieren) die hypocalcämische Tetanie auslösen (109).

Während des akuten Nierenversagens ist die Stoffwechselacidose die vorherrschende Störung der Körperflüssigkeit. Durch die akute Oligurie kommt es zur Anhäufung von Sulfat, anorganischem Phosphat und fixen organischen Säuren aus dem Zellstoffwechsel, die alle zu einer Verdrängung von Bicarbonat führen. Es kommt zu einer Abnahme des gesamten Plasma-CO_2 und damit der Plasmakonzentration von Bicarbonat und einer Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration. Die nicht näher charakterisierten Anionen, welche die Ursache der Acidose darstellen (die sogenannte R-Fraktion), können als der Unterschied zwischen der Konzentration der Kationen Natrium und Kalium und der Anionen Bicarbonat und Chlorid berechnet werden:

$$R = Na^{+} + K^{+} + 8 \text{ (für } Ca^{++} \text{ und } Mg^{++}\text{)} - HCO_3^{-} - Cl^{-}$$

Alle Patienten mit akutem Nierenversagen verlieren in der oligurischen oder in der polyurischen Phase Gewicht, da die Versorgung des Patienten mit einer ausreichenden Calorienmenge im allgemeinen nicht gelingt. Dieser Gewichtsverlust ist die Folge der Verbrennung von körpereigenem Fett und Gewebseiweiß und führt zu der Bildung von endogenem Wasser (Oxydationswasser), während gleichzeitig durch die Einschmelzung von Gewebe das Gesamtvolumen der Körperflüssigkeit abnehmen mußte (109). (Nach Erschöpfung der Kohlenhydratlager deckt ein hungernder Mensch den täglichen Calorienbedarf durch Abbau von 80 g Gewebsprotein und 200 g Fett. 1,07 cm³ Wasser entstehen durch die Verbrennung von 1 g Fett und 0,41 cm³ durch die Verbrennung von 1 g Eiweiß.) Bezüglich der Therapie bedeutet das, daß das endogene Wasser ein Viertel bis ein Drittel des gesamten

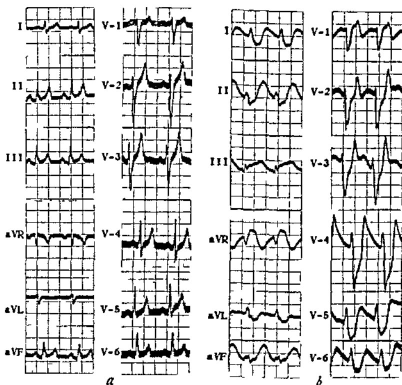


Abb 229 *Typisches Elektrocardiogramm von Patienten mit* (a) *leichter* (b) *schwerer Hyperkaliämie*

verschwinden es kommt zu groben Störungen der intraventricularen Erregungsausbreitung mit deutlicher Verlängerung des QRS und zum Herzstillstand mit wellenartigen Potentialschwankungen niederer Spannung MERRILL (111) hat gezeigt daß intraauriculärer Block (verlängerte oder flache P Welle) Vorhofflimmern oder Stillstand auriculoventriculärer Block und intraventriculärer Block mit verlängertem QRS Komplex als Ausdruck einer diffusen Störung der intraventriculären Reizausbreitung oder eines Schenkelblockes vorkommen können Im Anschluß daran kann es zum Stillstand der Ventrikel kommen Ektopische Rhythmen ventriculäre Extrasystolen und ventriculäre Tachycardie können auftreten Wegen dieser verschiedenen Möglichkeiten kann der Tod sowohl durch Stillstand der Ventrikel als auch durch Kammerflimmern herbeigeführt werden Es ist wichtig daß die Acidose der Körperflüssigkeit oft hohe spitze T Wellen hervorruft die den T Wellen der Kaliumvergiftung ähneln während im Gegensatz dazu die Alkalose in der Regel mit einer Abflachung der T Welle verbunden ist (79)

Klinische Zeichen wie allgemeine Schwäche, Lustlosigkeit und Kollapszustände mit einer Abnahme des Blutdruckes sind nicht spezifisch Parästhesien und schlaffe Lähmungen sind beobachtet worden In den meisten Fällen bestimmt jedoch die Grundkrankheit das klinische Bild

Störungen des normalen Kaliumgradienten zwischen intracellulärer und extracellulärer Flüssigkeit. Ausgedehnte Gewebsschäden, die Anhäufung von nekrotischem Gewebe sowie Hämolyse mit Freisetzung von intracellulärem Kalium in den extracellulären Raum, aus dem es nicht ausgeschieden werden kann, können zu einer Erhöhung der Serumkonzentration des Kaliums auf toxische Werte führen. Nach Erschöpfung der Kohlenhydratlager wird der Calorienbedarf des Körpers teilweise durch den Abbau von Gewebsproteinen gedeckt, wodurch weitere Mengen Kalium in die extracelluläre Phase entlassen werden. Hyponatriämie und Acidose verstärken die toxische Wirkung der Hyperkaliämie (MERILL, LEVEINE, SOMERVILLE, SMITH (111)). Die Symptome der Hyperkaliämie sind Störungen der neuromuskulären Funktion einschließlich des Reizleitungssystems des Herzens. Elektrocardiographische Veränderungen und Arrhythmien sind bei der Kaliumvergiftung häufig. Obwohl das Elektrocardiogramm als Ausdruck der Kaliumvergiftung angesehen werden kann, ist eine genaue Korrelation zwischen der Kaliumkonzentration im Serum und den elektrocardiographischen Veränderungen nicht nachzuweisen.

Die Abnahme in der Bildung von Primärfiltrat führt zu einem Anstieg der Serumphosphate. Die erhöhte Phosphatkonzentration verringert sowohl das Gesamtcalcium als auch dessen ionisierte Fraktion, doch ist die Rolle der Hypocalcämie bei der Ausbildung der Symptome der Urämie überschätzt worden. Tetanie auf Grund von Hypocalcämie, d. h. Verringerung des ionisierten Calciums, ist jedoch nicht selten. In Fällen völliger Anurie trägt hierzu auch noch die Hyperkaliämie bei, da die neuromuskuläre Erregbarkeit durch die einwertigen Alkaliionen, vor allem durch Kalium und weniger durch Natrium, erhöht wird, während die zweiwertigen Calcium- und Magnesiumionen sie verringern. Nachdem Alkalose die Konzentration des ionisierten Calciums senkt, kann eine plötzliche Zunahme des Serum-pH (durch Infusion von Natriumbicarbonatlösung [bei einem Versuch, die Acidose des Nierenversagens zu korrigieren]) die hypocalcämische Tetanie auslösen (109).

Während des akuten Nierenversagens ist die Stoffwechselacidose die vorherrschende Störung der Körperflüssigkeit. Durch die akute Oligurie kommt es zur Anhäufung von Sulfat, anorganischem Phosphat und fixen organischen Säuren aus dem Zellstoffwechsel, die alle zu einer Verdrängung von Bicarbonat führen. Es kommt zu einer Abnahme des gesamten Plasma-CO_2 und damit der Plasmakonzentration von Bicarbonat und einer Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration. Die nicht näher charakterisierten Anionen, welche die Ursache der Acidose darstellen (die sogenannte R-Fraktion), können als der Unterschied zwischen der Konzentration der Kationen Natrium und Kalium und der Anionen Bicarbonat und Chlorid berechnet werden.

$$R = Na^{+} + K^{+} + 8\ (\text{für } Ca^{++} \text{ und } Mg^{++}) - HCO_3^{-} - Cl^{-}$$

Alle Patienten mit akutem Nierenversagen verlieren in der oligurischen oder in der polyurischen Phase Gewicht, da die Versorgung des Patienten mit einer ausreichenden Calorienmenge im allgemeinen nicht gelingt. Dieser Gewichtsverlust ist die Folge der Verbrennung von körpereigenem Fett und Gewebseiweiß und führt zu der Bildung von endogenem Wasser (Oxydationswasser), während gleichzeitig durch die Einschmelzung von Gewebe das Gesamtvolumen der Körperflüssigkeit abnehmen müßte (109). (Nach Erschöpfung der Kohlenhydratlager deckt ein hungernder Mensch den täglichen Calorienbedarf durch Abbau von 80 g Gewebsprotein und 200 g Fett. 1,07 cm³ Wasser entstehen durch die Verbrennung von 1 g Fett und 0,41 cm³ durch die Verbrennung von 1 g Eiweiß.) Bezüglich der Therapie bedeutet das, daß das endogene Wasser ein Viertel bis ein Drittel des gesamten

Tabelle 12. *Lösungen zur Behandlung von Störungen des Elektrolythaushaltes*

Art der Lösung	g/100 cm³	Na	K	NH₄	Cl	PO₄	Puffer	Cal/l	Zweck
		mval/l							
I Lösungen, die nur Wasser zuführen									
a) 5% Glucose	[illegible]0							200	Wasser zufuhr
b) 10% Glucose	10[illegible]							400	
c) 20% Glucose	[illegible]0							800	
II Lösungen, die Wasser zuführen, hypoton bezüglich der Elektrolyte									
a) Hypotone Kochsalzlösung in 2,5% Glucose	NaCl 0[illegible] Glucose				3			100	Wasser zufuhr
b) Gemischte hypotone Salzlösung in 5% Glucose	KCl [illegible] K_2PO_4 [illegible] NaCl 0[illegible] Na Lactat 0[illegible] Glucose [illegible]	[illegible]	1		[illegible]2	3	20	215	Wasser zufuhr Alkalisierung
III Isotone Lösungen									
a) Isotone Kochsalzlösung	NaCl 0[illegible]	1[illegible]			1[illegible]5				
b) 0,16 mol Lactat	Na Lactat 1[illegible]	1[illegible]					160	48	Alkalisierg
c) Ersatz der Magendarmsecrete									
1. Magen	NH_4Cl 0[illegible] NaCl 0[illegible] KCl [illegible]		1	0	150				Ansäuerung
2. Darm	NaCl [illegible] KCl Na Lactat [illegible]	1[illegible]	1		100		50	36	Alkalisierung
d) Darrowsche Lösung	KCl 0[illegible] NaCl 0[illegible] Na Lactat [illegible]	1[illegible]	35		10[illegible]		53	38	Alkalisierung
e) Kaliumreiche natriumarme Lösung	KCl [illegible]0 NaCl [illegible] K_2HPO_4 [illegible]2 KH_2PO_4 0[illegible]		8[illegible]		112	42			Ansäuerung
f) Spraguesche Lösung	NaCl 0,9% 650 cm³ $NaHCO_3$ 0[illegible] 50 cm³ Wasser 300 cm³	1[illegible]			97,5		44,6		Alkalisierung
IV Hypertone Lösungen									
a) NaCl 3%	3,0	650			650				
b) NaCl 5%	5,0	850			850				

ters in eine der großen zentralen Venen und Anwendung einer 50% Glucoselösung sind vorgeschlagen worden

Die Kaliumvergiftung, die gefährlichste Komplikation *des akuten* Nierenversagens kann durch die Infusion einer 10% Glucoselösung mit Altinsulin oder durch die wiederholte Injektion von 50 cm³ einer 50% *Glucoselösung* mit 25 Einheiten kristallinem Insulin günstig beeinflußt werden Die Wirkung *ist zwar kurz*, aber sie kann ausreichen, um den Patienten entweder für die extracorporale Dialyse *vorzubereiten* oder die Zeit, bis zugeführte Kationenaustauscher wirksam werden zu überbrücken

Die künstliche Niere mit ihren praktischen und wirksamen Einrichtungen für die Entfernung diffusibler Substanzen aus dem Körper war zuerst von KOLFF (90) vorgeschlagen worden Seitdem wurde sie technisch sehr verbessert, und ihre therapeutische Anwendung ist so genau erprobt, daß man die Hämodialyse als äußerst wertvollen Beitrag für die Behandlung von Patienten mit akutem Nierenversagen *ansehen kann (110) Die Lösungen, gegen die man dialysiert entsprechen in ihrer* Zusammensetzung und ihrem pH der interstitiellen Flüssigkeit Deshalb diffundieren gelöste Substanzen, die in abnorm hohen Konzentrationen im Blut vorkommen in die Dialysierflüssigkeit Bei Urämie mit Hyperkaliämie wird Kalium aus der Dialysierflüssigkeit weggelassen, um den Konzentrationsgradienten dafür zu erhöhen Man kann also die Zusammensetzung dieser *Flüssigkeit* — entsprechend den *Anforderungen* der Elektrolytverhältnisse beim Patienten zum Zeitpunkt der Dialyse — variieren Abbildung 230 zeigt deutlich die günstige Wirkung der Dialyse auf die Elektrolytzusammensetzung des Serums eines Patienten mit postoperativem Nierenversagen (2

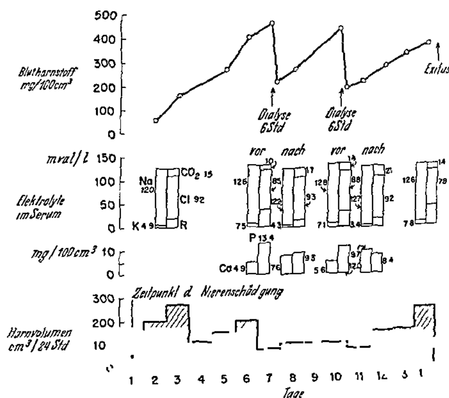


Abb 230 *Schema des klinischen Verlaufes bei einem Patienten mit akutem Nierenversagen und der Wirkung zweimaliger Anwendung der extracorporalen Dialyse*

In dieser regulierenden Funktion nehmen sowohl die Glomeruli als auch die Tubuli teil Die funktionelle Einheit ist das Nephron das aus dem vasculären Glomerulus und dem Tubulus mit epithelialen Zellen verschiedener Art besteht Das Blut das durch den Glomerulus fließt verliert ein im wesentlichen eiweißfreies Plasmafiltrat Bei seinem Lauf durch den Tubulus wird dieses Filtrat durch die Funktionen des Tubulusepithels nämlich Rückresorption Ausscheidung, Synthese und Entgiftung weitgehend verändert Das Endprodukt ist der Harn der bezüglich der verschiedenen gelösten Substanzen hyperton oder hypoton sein kann

Für die normale Nierenfunktion und die wirkungsvolle Ausscheidung endogener und exogener Abfallprodukte müssen bestimmte physiologische Voraussetzungen erfüllt werden Das große Blutvolumen ungefähr ein Viertel des Minutenvolumens oder 1200 cm³/min das durch die Nieren fließt bestimmt zusammen mit der Oberfläche des Filters (Oberfläche der Glomeruluscapillaren) das Volumen des Glomerulusfiltrates Der für die Filtration notwendige Druck ist die Resultante aus dem Blutdruck in den Glomeruluscapillaren und den ihm entgegenwirkenden Kräften des kolloidosmotischen Druckes des Plasmas und der Spannung in der Bowmannschen Kapsel Man kann annehmen daß der mittlere Druck in der Glomeruluskapillare 50—70% des mittleren arteriellen Blutdruckes beträgt Unter normalen Bedingungen werden 125 cm³ Glomerulusfiltrat pro Minute gebildet während in der gleichen Zeit ungefähr 1—2 cm³ Harn in die Blase gelangen Störungen in der Nierenfunktion können so auch durch extrarenale Faktoren zustande kommen ohne daß die Niere irgendwelche morphologischen Veränderungen aufweist Möglicherweise führen sie mit der Zeit zu einer Schädigung der Niere wenn sie nicht behoben werden In der Regel ist mehr als ein Mechanismus an der Entstehung einer Störung der Harnbildung beteiligt

Pathogenese des Nierenversagens

Das Nierenversagen ist durch Oligurie oder Anurie gekennzeichnet. Es kann durch prärenale Faktoren z B durch ein Kreislaufversagen durch primäre Krankheiten des Nephrons oder durch postrenale Obstruktion der Harnwege entstehen

Bei der *prärenalen Azotämie* oder dem Kreislaufversagen ist die Bildung von Glomerulusfiltrat infolge einer Verringerung der Durchblutung der Niere oder des Blutdruckes im Glomerulus eingeschränkt Als Ursache dafür kommen alle Krankheiten mit deutlicher Senkung des Blutdruckes Dehydratation oder Hämokonzentration Herzversagen Blutungen und die verschiedenen Umstände die zu Schock führen in Frage Oligurie welche die schwere Dehydratation begleitet ist zunächst die physiologische Reaktion wenn Wasser und Elektrolyte durch schwere Diarrhoe fortgesetztes Erbrechen starkes Schwitzen oder eine Kombination dieser Faktoren verlorengehen und weder Wasser noch Elektrolyte zugeführt werden können um diese Verluste zu ersetzen Es werden sehr kleine Mengen eines Harns von hohem spezifischem Gewicht durch die normalen Nieren ausgeschieden bis wieder Flüssigkeiten zur Verfügung stehen Wird die schwere Dehydratation nicht erkannt und behandelt so entstehen abnorme Stoffwechselsituationen und eine schwere Schädigung lebenswichtiger Organe darunter der Nieren selbst Bleibt der Blutdruck lange niedrig nehmen die Bildung des Glomerulusfiltrates und die Durchblutung der Nieren ab Die Abnahme des Glomerulusfiltrates ist gelegentlich stärker als der Abfall des Blutdruckes und kann nur durch eine zusätzliche aktive renale Vasokonstriction erklärt werden deren Ziel wahrscheinlich die Aufrechterhaltung des übrigen Kreislaufes ist Dies geht jedoch auf Kosten der Nierenfunktion denn Oligurie und

führt nicht selten zu Nierensteinen und Nephrocalcinose. Das Parathormon mobilisiert Calcium aus dem Knochen. Dieses Kation ist dann im Blut vermehrt und wird zusammen mit Phosphat im Harn ausgeschieden. Eine lokalisierte Entkalkung des Knochens (Ostitis fibrosa cystica) wird im Röntgenbild häufig beobachtet.

Die *renale tubuläre Acidose* (S. 897) ist gekennzeichnet durch Tubulusinsuffizienz ohne Glomerulusinsuffizienz (1). Obwohl eine gewisse Verringerung in der Bildung von Primärharn oft beobachtet wird, ist die grundsätzliche Schädigung tubulär. Sie äußert sich in einer Schädigung des Rückresorptionsmechanismus für Bicarbonat und in einer Ansäuerung des Harns infolge der Unfähigkeit, Wasserstoff- und Ammoniumionen auszuscheiden. Auf die abnorme Bicarbonatausscheidung folgt eine Verringerung der Konservierung von Natrium, Kalium und Calcium sowie eine Stoff

mus angesehen (ALBRIGHT und Mitarbeiter (1)), dessen Ursache die Hypocalcämie sein dürfte. Die Behandlung besteht hauptsächlich in der Korrektur der pathologischen *Zusammensetzung der Körperflüssigkeit und in der Verhütung weiterer Kationenverluste*. Ähnlich den eben beschriebenen Elektrolytstörungen und deshalb oft mit ihnen im Zusammenhang besprochen, ist das zuerst von FANCONI (66) beschriebene Syndrom (S. 897). Aminoacidurie, Glucosurie, Hyperphosphaturie, Osteomalacie beherrschen das Bild und werden als Folge abnormer tubulärer Rückresorptionsmechanismen angesehen.

Elektrolytstörungen bei der diabetischen Acidose

Wenn auch die Pathogenese des Diabetes mellitus noch ziemlich unklar ist, so sind doch gewisse Teile seiner pathologischen Physiologie bereits genügend untersucht, um die Grundlagen einer zweckmäßigen Behandlung der Krankheit und ihrer Komplikationen zu bilden.

In dem Grad, in dem die Kohlenhydratverwertung abnimmt und der Fettstoffwechsel zur Aufrechterhaltung des Energiebedarfs zunimmt, nehmen auch die

werden, ein Teil muß jedoch durch fixe Kationen neutralisiert werden. Durch *Wasserverlust*, *der mit der Ausscheidung großer Mengen von Kationen einhergeht*, wird die Acidose verstärkt. Die Ausscheidung von Ketonkörpern, Glucose und anderen Metaboliten führt zu einer zunehmenden Belastung der Nieren mit gelösten

einer hohen Glucosekonzentration wird festgestellt. Dies unterscheidet

des Normalen betragen. Die osmotische Wirkung der Hyperglykämie

Verschiebung von Wasser und intracellulären Elektrolyten in den extracellulären Raum, so daß das Pla

Zeitpunkt noch nicht

Infolge der fehlerhaften Tubulusfunktion werden große Mengen Wasser und Elektrolyte verloren. Die Werte für Bluthamstoff bleiben hoch und nehmen manchmal während der frühen diuretischen Phase sogar zu. Die Abnahme der großen Harnausscheidung, zusammen mit einem Abfall des Bluthamstoffes und eine Normalisierung der anderen biochemischen Zeichen weisen darauf hin, daß auch das Tubulusgewebe seine Funktion wieder aufgenommen hat. Eine völlige Normalisierung kann jedoch sehr lange Zeit in Anspruch nehmen.

Bei der *Glomerulonephritis* verursachen entzündliche Veränderungen innerhalb der Glomeruli, infolge einer Infektion mit hämolytischen Streptokokken der Gruppe A, eine Verringerung der Oberfläche des Nierenfilters und damit der Höhe der Filtrationsrate. Die Abnahme der Filtration kann verstärkt werden durch eine Erhöhung des interstitiellen Druckes mit entsprechender Verringerung der Nierendurchblutung. Die Störung der Glomerulusfunktion wird durch abnorm niedrige Werte für die Inulin- oder Harnstoffclearance in nahezu allen Fällen wiedergegeben. Zum Teil kommt die Störung der Nierenfunktion auch daher, daß durch die Verlangsamung der Filtration die Kontaktzeit eines kleinen Filtratvolumens mit der rückresorptiv wirksamen Oberfläche der Tubuli verlängert ist und dadurch eine vermehrte Rückresorption der Komponenten des Filtrats möglich wird.

Das Harnvolumen ist klein wegen des Zusammentreffens einer erniedrigten Filtrationsrate mit einer normalen Rückresorption durch die funktionierenden Tubuli, aber auch wegen der prärenalen Wasserretention durch Ödembildung und wegen des Wasserverlustes durch Erbrechen. Mattigkeit, Anorexie, Kopfschmerz und Gewichtszunahme, außerdem Hämaturie, Hypertonie und manchmal Kreislaufversagen werden häufig neben der Oligurie beobachtet. Obwohl von Fall zu Fall große Variationen möglich sind, sind die grundsätzlichen Eigenschaften dieser Störungen ziemlich klar herausgearbeitet.

Pathologische Physiologie des Nierenversagens

Bei schwerer *Oligurie* während des akuten Nierenversagens auf Grund der verschiedenen Formen der Tubulusnekrose oder der akuten Glomerulonephritis kann es zu Hyponatriämie kommen. Einer der Gründe dafür kann ein Natriumverlust auf extrarenalen Wegen, d. h. ein echter Natriummangel mit Verringerung des gesamten austauschbaren Natriums im Körper sein. Erbrechen, starkes Schwitzen, gastrointestinale Drainage oder Diarrhoe können dafür verantwortlich sein. In diesen Fällen muß Natrium in ausreichenden Mengen ersetzt werden. Eine zweite Ursache kann die Wasseraufnahme über die Bedürfnisse der extrarenalen Ausscheidung sein, die durch Nichtberücksichtigung der endogenen Wasserbildung durch Oxydation bei der Berechnung des Wasserbedarfes entsteht. In diesen Fällen besteht die Therapie nicht in der Kochsalzinfusion, sondern in der Flüssigkeitsbeschränkung. Die Zufuhr natriumhaltiger Lösungen bei Patienten mit einer renalen Störung der Natriumausscheidung kann zu einer Ausdehnung der extracellulären Flüssigkeit und zum tödlichen Lungenödem führen. Zum dritten kann die Ursache der Hyponatriämie eine Störung der Energiebildung für die Aufrechterhaltung des normalen Natrium-Kaliumgradienten an der Zellmembran sein, wie sie bei jedem schwer oder chronisch kranken Patienten vorkommen kann. Dies kann zu anomaler Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten unabhängig von der äußeren Bilanz führen.

Hämatokrit in den ersten Stunden der Behandlung um 5—10% (80) abfallen. Selbst ausreichende intravenose Flussigkeitszufuhr ist aber nicht immer in der Lage den Kreislaufkollaps zu verhindern oder zu beheben und dann werden Bluttransfusionen notwendig. Einige Kliniker empfehlen Bluttransfusion als erste Maßnahme bei der diabetischen Acidose mit gleichzeitigem Schock (140).

Bei Überlegungen uber den Wasser- und Elektrolytersatz muß der Gesamtelektrolytgehalt des Korpers und nicht nur der einzelner Abteilungen bedacht werden. Der Flussigkeitsersatz ist äußerst wichtig. Beim Erwachsenen gebe man 2—4 l mit einer Geschwindigkeit von 500 cm³/Std innerhalb der ersten sechs bis zwolf Stunden. Dabei ziehen SPRAGUE und POWER (155) der gewohnlichen isotonischen Kochsalzlosung eine Losung aus 650 cm³ isotonischer Kochsalzlosung, 50 cm³ 44,5 mmol Natriumbicarbonatlosung und 300 cm³ destilliertem Wasser (Endkonzentrationen 142 mval Natrium, 97,5 mval Chlorid und 44,5 mval Bicarbonat pro Liter) vor. Obwohl die isotonische Kochsalzlosung noch viel angewandt wird, ist sie vor allem in Fällen bei denen bereits vor der Behandlung eine Hyperchloramie bestand, kontraindiziert. Die 0,9% Kochsalzlosung enthält nicht nur 154 mval/l Natrium, sondern auch 154 mval/l Chlorid und ist deshalb in keiner Weise physiologisch. Wenn man durch ihre Zufuhr die Entwicklung einer Hyperchloramie begunstigt, so verzogert man die Behebung der Acidose, da naturlich auch das Chloridion das Serumbicarbonat verdrangt. Die Acidose, die zunächst die Folge einer Ketosäurenanhäufung war, wird durch die sogenannte Chloridacidose ersetzt. Während der Acidose ist wahrscheinlich die Wirksamkeit des Insulins verringert, wenn auch nicht sicher ist, ob hohe Chloridspiegel die Behandlung der diabetischen Acidose wesentlich storen (DANOWSKI, WINKLER und PETERS (44)). Die Acidose kann naturlich auch durch die Zufuhr von Natrium in der Form von Natriumlactat oder Natriumbicarbonat behandelt werden, doch kann die extracelluläre Flussigkeit dabei auch zu viel Natrium aufnehmen. Das uberschussige Natrium dringt dann in die kaliumarme Zelle ein und verstärkt die durch den Kaliummangel hervorgerufene Storung der Zellfunktion.

Selbst bei Patienten mit schwerem Kaliummangel kann vor Beginn der Behandlung eine Hyperkaliamie bestehen. Erst nach mehreren Stunden der Behandlung treten die Erscheinungen des Kaliummangels auf. Zu diesem Zeitpunkt kann die Kaliumkonzentration in der extracellulären Flussigkeit sehr stark abgesunken sein, manchmal auf weniger als 2 mval/l. Diese Hypokaliamie hat verschiedene Ursachen. *Die Zufuhr kaliumfreier Flussigkeit fuhrt zu einer Ausdehnung des extracellulären Flussigkeitsvolumens.* Gleichzeitig nehmen die Zellen im Verlauf der Wiederherstellung ihrer Glykogenvorrate große Mengen des Kations auf, und nicht unbeträchtliche Kaliummengen konnen nach Wiederherstellung der Nierenfunktion auch im Harn verlorengehen. Ob der Kaliummangel Symptome hervorruft, hangt wie beim Kaliumstoffwechsel besprochen wahrscheinlich vom Vorliegen einer Acidose ab. Kaliumersatz sollte in der Regel etwa vier Stunden nach Therapiebeginn eingeleitet werden, vorausgesetzt, daß die Ausscheidung von Harn befriedigend und der Serumkaliumspiegel nicht erhoht ist. Dieser Zeitpunkt entspricht in der Regel dem Zeitpunkt des Blutzuckerabfalles. Nachdem mit dem Kaliummangel auch ein Phosphatmangel einhergeht, kann man gleichzeitig beide Substanzen zufuhren. Eine waßrige Losung von 2 g Dikaliummonohydrogenphosphat und 0,4 g Monokaliumdihydrogenphosphat liefert 25,9 mval Kalium und 14,4 mmol Phosphat und kann der Flussigkeit, die gerade infundiert wird, zugesetzt werden, die Infusionsgeschwindigkeit muß dann von der Kaliumzufuhr abhängig gemacht werden.

insensiblen Wasserverlustes ausmacht und daß die Nichtberucksichtigung dieser Tatsache beim Flussigkeitsersatz zu Überhydratation und Zunahme des Korperwassers — meist mit *Odemen und Hyponatriamie — fuhrt Man muß sich darüber klar sein, daß die Korperflussigkeit im oligurischen und anurischen Patienten* ein im wesentlichen geschlossenes System darstellt in dem der oxydative Abbau von Gewebe und die exogenen Einflusse der Therapie die Flussigkeitszusammensetzung bestimmen

Bei der Behandlung eines Patienten in der oligurischen oder anurischen Phase ist der erste wichtige Punkt die Feststellung der Ursache der Oligurie Die Anamnese, zusammen mit *Bestimmungen der Serumelektrolytwerte des Eiweißgehaltes des Hämatokrites und des spezifischen* Gewichtes des Harns geben wertvolle Anhaltspunkte dafur ob eine schwere Dehydratation als Ursache in Frage kommt Ist dies der Fall so beginnt die Harnbildung kurz nach der Normalisierung der Flussigkeits und Elektrolytverhältnisse Oligurie nach einer Blutung mit darauffolgendem Schock kann auf Bluttransfusionen sehr gut ansprechen wenn es noch nicht zur Nierenschadigung gekommen ist *Bleibt die Oligurie trotz ausreichender Therapie bestehen so ist eine Schadigung der Niere anzunehmen und die weitere Therapie muß darauf* gerichtet sein die Korperflussigkeiten und ihre Elektrolytzusammensetzung so normal wie moglich zu erhalten weil der Korper selbst der Funktion seines wirksamsten Ausscheidungs und Regulationsorganes beraubt ist Die Flussigkeitsaufnahme muß genau auf den Flussigkeitsverlust im Harn und auf den insensiblen Wasserverlust eingestellt werden weil diese Patienten gegen Überlastung mit Wasser sehr empfindlich sind *Die entsprechenden Überlegungen wurden bereits abgehandelt* Tagliches Wiegen ist wichtig ein geringer Gewichtsverlust durch den Abbau der Korpersubstanz ist zulassig Odeme der Lunge oder der Peripherie auf Grund von vorausge

wird kann durch die Zufuhr kleiner Mengen von 0 16 molarer Natriumlactat oder Natriumbicarbonatlosung behandelt werden aber wahrscheinlich ist es zweckmäßiger diese Therapie fur Falle zu reservieren in denen die A lose zu schweren Symptomen fuhrt Wenn ein Natriumsalz zugefuhrt wird dann darf die Menge nicht großer sein als dies der allgemeinen Flussigkeitszufuhr entspricht Versuche zur Normalisierung des Bicarbonatspiegels sollten nicht unternommen werden

Wie bereits erwahnt ist die Zufuhr einer hinreichenden Calorienmenge bei Patienten mit Nierenversagen nicht immer erfolgreich so daß der Abbau von Korpergewebe nicht vermieden werden kann Einige Untersucher bezweifeln daß durch eine kohlenhydrat und fettreiche Kost Gutes erreicht wird (163) während andere sehr fur solche Kostformen eintreten (20) Jedenfalls verdient eine solche Kost einen Versuch weil durch sie der Patient mit einer *Calorienmenge* versorgt wird die groß genug ist um seinen Eiweißabbau auf ein Minimum zu reduzieren Zweckmaßig ist eine Emulsion von 100 g Erdnußol und 400 g Glucose in einem Liter Wasser die ursprunglich von BULL und seinen Mitarbeitern (25) angegeben worden ist Sie kann durch einen dunnen Schlauch in den Magen eingebracht werden wenn Coma oder Anorexie die orale Zufuhr verbieten Wenn Kontraindikationen gegen die Zufuhr dieser Emulsion bestehen *dann kann der Calorienbedarf durch die intravenose Injektion einer* 20% Glucoselosung gedeckt werden solange der Gesamtbedarf an Flussigkeit nicht uberschritten wird und Venen zur Verfugung stehen Einlegung eines Herzkathe

sollen. Die Vertreter der Hypothese vom Rückwärtsversagen, die auf STARLING zurückgeht, sind der Ansicht, daß das Ansteigen des Venendruckes hinter der versagenden Herzpumpe die primäre Ursache der Transsudation darstellt. Die renale Retention von Wasser und Natrium wird als Reaktion auf diese Flüssigkeitstranssudation angesehen. Die Vertreter der Hypothese des Vorwärtsversagens halten die Verringerung der Auswurfleistung für das wichtigste Ereignis. Sie nehmen an, daß die verringerte Auswurfleistung nicht in der Lage ist, die Bedürfnisse des Stoffwechsels der peripheren Gewebe zu decken, so daß es zu einer Neuverteilung der Durchblutung kommt, bei der die Nierendurchblutung besonders stark abnimmt. MERRILL (108) konnte zeigen, daß die Reduktion der Auswurfleistung des Herzens auf die Hälfte, zu einer Reduktion der Nierendurchblutung auf ein Fünftel des Ausgangswertes führt. Es wird angenommen, daß es infolgedessen zu einer relativ vermehrten Rückresorption von Natrium und Wasser in der Niere kommt. Unabhängig davon, ob die Hypothese vom Vorwärts- oder Rückwärtsversagen angenommen wird, hängt die Bildung und die Aufrechterhaltung von Ödem, das den extracellulären Flüssigkeitsraum erweitert, von der Retention von Natrium und Wasser durch die Nieren ab.

STEAD, WARREN und BRANNON (158) führten Untersuchungen an Patienten während der Erholung vom Herzversagen durch. Bei zwei Patienten mit Kompensation wurde eine Salzzulage zur Kost gegeben. Gewichtszunahme, Zunahme des Plasmavolumens und Ödembildung kamen zustande, ehe der Venendruck nachweisbar anstieg. MERRILL (108) nimmt an, daß die renale Salz- und Wasserretention das Ergebnis eines verringerten renalen Plasmaflusses und einer dadurch verringerten Bildung von Glomerulusfiltrat ist. Er glaubt, daß die lineare Beziehung zwischen der gesamten Menge Natrium im Primärfiltrat und der im Harn ausgeschiedenen Menge dafür verantwortlich ist, daß bei verringerter Bildung von Primärfiltrat weniger Natrium im Harn ausgeschieden wird. Diese Erklärung scheint heute nicht mehr stichhaltig, nachdem gezeigt werden konnte, daß bei zunehmender Ödembildung die Bildung des Glomerulusfiltrates trotzdem normal sein kann. BARGER und Mitarbeiter (8) erzeugten beim Hund eine Insuffizienz der Pulmonalklappen und obwohl kein Herzversagen — d. h. weder Ödem noch Ascites — beobachtet werden konnte, ließ sich eine geringe, aber eindeutige Veränderung der Natriumausscheidung nachweisen. Das Vorliegen einer Tricuspidalinsuffizienz verringerte die Gesamtnatriumausscheidung innerhalb einer Stunde um 25% und innerhalb acht Stunden um 60%. Obwohl zu diesem Zeitpunkt weder Ödeme noch Ascites nachgewiesen werden konnten, war der Gesamtgehalt des Körpers an austauschbarem Natrium, nachgewiesen durch die Isotopenverdünnungsmethode, deutlich erhöht. Keiner dieser Hunde zeigte eine Abnahme der Bildung von Glomerulusfiltrat. Es schien also, als ob die vermehrte tubuläre Rückresorption von Natrium die erste meßbare Veränderung bei der Ödementwicklung sei. Um deutlichere Ergebnisse über die Zunahme der tubulären Rückresorption zu erhalten, wurde eine hypertone Kochsalzlösung in eine Nierenarterie injiziert. Der getrennt gesammelte Harn zeigte vermehrte Natriumausscheidung auf der Seite der Injektion (9), jedoch nicht, wenn ein deutliches Herzversagen vorlag, obwohl die Bildung des Glomerulusfiltrates normal war. Aus diesen Untersuchungen wurde der Schluß gezogen, daß eine Verringerung der renalen Kochsalzausscheidung der Abnahme der Nierendurchblutung parallel geht und von einer Abnahme der Filtrationsrate begleitet sein kann, aber nicht muß.

Wie bereits erwähnt, kann ein Herz mit verminderter Reserve einen vermehrten Blutbedarf der peripheren Gewebe nicht immer durch eine zureichende Erhöhung des Herzzeitvolumens decken. Blut wird von den Nieren weggezogen und es kommt zu

Die intravenöse Calciuminjektion ist zwar in der Lage den cardiotoxischen Effekt des Kaliums vorubergehend zu verringern aber ihre Wirkung ist zu kurz Die Wirkung hypertoner Kochsalzlosungen ist *ebenfalls kurz und weist daruber hinaus auch* noch die Gefahr einer Zunahme der extracellularen Flussigkeit auf Die Entfernung von Kalium durch die Anwendung von Kationenaustauschern ist zwar manchmal technisch schwierig aber wirksam Carboxylkationenaustauscher in der Wasserstoff Ammonium oder *Natriumform als hohe Einläufe konnen den extracellularen Ka* liumspiegel wirksam senken (62) Der Einlauf soll 25—40 g des Austauschers in 400 cm³ Leitungswasser enthalten und muß so hoch wie moglich in das Colon hinauf gebracht werden Er ist zwei bis dreimal täglich zu wiederholen Nachdem die mit Wasserstoff *und Ammoniak beladenen Formen des Austauschers dazu verwendet* werden konnen die Ausscheidung von Natrium und Kalium im Stuhl zu erhohen werden die freigesetzten Wasserstoff und Ammoniumionen resorbiert und vermehren dadurch die bereits bestehende Stoffwechselacidose Dies verbietet manchmal die *Anwendung von Kationenaustauschern*

Während der polyurischen Phase werden von den Nieren große Mengen Wasser und Elektrolyte ausgeschieden die zu ernstem Wasser und Salzmangel fuhren konnen Dies kann zum Teil durch das Unvermogen des proximalen Tubulus Elektrolyte entsprechend dem Bedarf des Organismus ruckzuresorbieren erklart werden Andere Untersucher nehmen an daß die polyurische Phase eine relative osmotische Diurese darstellt die durch die vermehrte Harnstoffausscheidung zustande kommt (109 124 133) Die vermehrte Natrium und Chloridausscheidung hält gewohnlich *nur kurze Zeit an eine langdauernde negative Natriumbilanz ist der Ausdruck des* Verlustes von Ödemflussigkeit die sich entweder vor oder während der oligurischen Phase angesammelt hat Wasser das im Überschuß uber Natrium ausgeschieden wird fuhrt in einigen Fallen zu Hypernatriamie (Natriumkonzentration im Plasma *bis zu 164 mval/l) (54 102) Um die Flussigkeitsverluste auszugleichen mussen Koch* salzlosungen oder Losungen mit mehreren Elektrolyten zugefuhrt werden doch darf diese Zufuhr nicht nur auf Grund der Messung des Verlustes im Harn geschehen sondern muß durch weitere klinische Untersuchungen uberwacht werden Wenn die *entsprechende Ersatztherapie vernachlässigt wird kann es zur Dehydratation mit* ihren Folgen kommen Hypokaliämie wird gelegentlich bei Patienten in der Erholungsphase beobachtet Sie ist nur selten die Folge eines Kaliumverlustes durch die Niere auf Grund einer fortbestehenden Tubulusinsuffizienz bei der sie in dem Maß in dem Kalium verloren wird durch Kaliumersatz zu behandeln ist In den meisten Fällen ist die Hypokaliamie Ausdruck einer vermehrten Kaliumaufnahme durch die Zellen welche durch die Korrektur der Stoffwechselstorungen zustande kommt

Schreitet die Nierenschädigung im Verlauf einer Glomerulonephritis Pyelonephritis Nephrosklerose *congenitaler Cystenniere oder Kollagenkrankheit fort so nimmt* die Zahl der funktionstuchtigen Nephrone ab Wegen der großen funktionellen Reserve der Niere bleibt die Nierenschadigung lange latent Experimentell konnte gezeigt werden (3) daß die Entfernung von 66% des Nierengewebes keine nachweisbaren Veranderungen des Harnvolumens hervorruft Erst die *Verringerung auf* weniger als ein Drittel fuhrte zur Retention normaler Stoffwechselendprodukte Die Anpassung der Nierenfunktion an die verringerte Zahl von Nephronen geschieht auf *verschiedenen Wegen Die intakten Nephrone deren Lumen oft erweitert ist hyper* trophieren am deutlichsten in den proximalen Tubuli und den Henleschen Schleifen Das Glomerulusfiltrat eines intakten Nephrons kann um 50% vergroßert sein Deshalb nimmt die Menge von gelosten Substanzen und Wasser die in der Zeiteinheit in jeden

Die Niere scheidet also fixes Kation aus und das extracellulare Volumen nimmt weiterhin ab.

Ammoniumchlorid ist ein weitgehend ionisiertes Salz. Es vermehrt den gesamten Ionengehalt der extracellularen Flüssigkeit nicht. Das Ammonium wird in der Leber in Harnstoff umgewandelt, wobei das Chloridion mit Natriumbicarbonat reagiert und Kochsalz entsteht, während H_2O und CO_2 freigesetzt werden, von denen das CO_2 über die Lunge ausgeschieden wird. Das Endergebnis ist also eine Änderung der Zusammensetzung der extracellulären Flüssigkeit, in der der Chloridgehalt erhöht und die Bicarbonatkonzentration verringert wird. Das extracellulare Flüssigkeitsvolumen bleibt unverändert, da der Gesamtionengehalt nicht zugenommen hat. Das Salz und seine Tendenz zur Acidose ruft eine geringe Diurese hervor. Sein Hauptanwendungsgebiet liegt jedoch in der Ergänzung der Quecksilberdiuretica. Der Anstieg der Chloridkonzentration im Serum führt zu einer Vermehrung von Chlorid im Primärfiltrat, wodurch die Hemmung der Chloridruckresorption durch die Quecksilberdiuretica auch in den Fällen wieder wirksam wird, die quecksilberresistent geworden waren. Auf die stärkere Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten folgt die Mobilisierung der Ödeme. Die gleichzeitige Anwendung von Quecksilberdiuretica zusammen mit Ammoniumchlorid verhindert die Entwicklung der Alkalose und hält die maximale Wirksamkeit des Diureticums aufrecht.

Ammoniumchlorid wird in Mengen von 6—8 g/Tag drei bis vier Tage lang oral gegeben oder als intravenose Infusion einer 0,8—1,0% Lösung. Um eine Ammoniumvergiftung zu verhindern, gebe man nicht mehr als 150 cm³/Std. Die Zufuhr von Ammoniumchlorid ist kontraindiziert bei Niereninsuffizienz und Acidose oder bei unzureichender Leberfunktion.

Beschränkung des Natriums in der Nahrung ist eine wichtige Maßnahme bei der Behandlung von Herzpatienten mit Wasserretention. Verringerung der Wasseraufnahme allein ist unwirksam. Die Natriumaufnahme muß so stark verringert werden, daß sie kleiner wird als die Ausscheidung im Harn. Bei Herzkranken ohne renale Salz- und Wasserretention ist die Einschränkung des Salzes in der Nahrung wertlos (4). Bei Herzversagen werden in der klinischen Praxis natriumarme Diätformen verschrieben, die ungefähr 0,2—2,0 g Kochsalz/Tag enthalten. Eine Gefahr der salzarmen Kost besteht im gelegentlichen Vorkommen einer Elektrolytverarmung. In den meisten Fällen dieses „Salzmangelsyndroms" („low salt syndrom") wurden zusätzlich zur salzarmen Kost Quecksilberdiuretica wiederholt angewandt (97). Der Begriff des Salzmangels muß jedoch noch genauer aufgeklärt werden, da eine niedrige Natriumkonzentration im Serum beim Herzversagen ein häufiger Befund und nicht immer Ausdruck eines Salzmangels ist. Man kann sich deshalb auch nicht auf die Bestimmung der Natriumkonzentration im Serum verlassen. Der Verdacht sollte erst entstehen, wenn bei einem Patienten, der Quecksilberpräparate erhält, die Ausscheidung von Harn und von Chlorid im Harn zurückgeht, gleichzeitig Gewicht und Reststickstoff ansteigen und der Natrium- und Chloridspiegel im Serum abfallen. Dieses Kriterium ist besonders wichtig bei Patienten, die zunächst gut auf Quecksilberpräparate reagieren und keine Zeichen einer hyperchlorämischen Alkalose bieten. Die Quecksilberpräparate sollten dann abgesetzt werden, da sie den Elektrolytmangel verstärken und es zur Kaliumausscheidung kommen kann. Patienten, die langfristig mit sehr salzarmer Kost behandelt wurden, reagieren auf Quecksilberpräparate mit einer Kaliumdiurese (97). Die Wiederherstellung der normalen Elektrolytverhältnisse ist in diesen Fällen eine sehr schwierige Angelegenheit. Bei der hypo-

cellulare Flussigkeit hypoton sein (wenn sie auch wegen der Hyperglykamie insge

[illegible]

kere Acidose einstellt werden so viel Elektrolyte und extracellulares Wasser verloren daß auch das Plasmavolumen abnimmt Der Kationenverlust vor allem von Natrium *und Kalium aber auch von Calcium und Magnesium* ist *zum Teil die Folge der Aus*scheidung der Ketosauren zum Teil von anderen Sauren aus dem Eiweißstoffwechsel und endlich auch eine Folge der osmotischen Diurese In der Regel wird mehr Natrium als Chlorid verloren Dies ist jedoch nicht konstant da es bei begleitendem Erbrechen auch zu großen Chloridverlusten kommt Trotz des Defizits konnen die Natrium und *Chloridwerte abhangig von der Große des gleichzeitigen Wasserverlustes* nur leicht erniedrigt oder normal sein Die Kaliumverarmung ist die Folge einer vermehrten Ausscheidung des intracellularen Kations im Überschuß uber das normale Kalium Stickstoffverhaltnis Wegen der Acidose der Dehydratation und der Storung des Kohlenhydratstoffwechsels wird Kalium in die extracellulare *Flussigkeit* verschoben *Der* Kaliumverlust bei der diabetischen Acidose findet in gewisser Hinsicht seine Parallele im Phosphathaushalt Große Mengen dieses Anions werden durch die Harnausscheidung wahrend der Acidose verloren Auch das verlorene Phosphat stammt vorwiegend aus den Zellen da die ausgeschiedene Menge großer ist als der Gesamtmenge des extracellularen Flussigkeitsraumes entspricht *Die niedrigen Werte fur Serumbicarbonat* sind Ausdruck der Anionenneubildung und nicht des Natriummangels und sollen deshalb nicht zur Abschatzung des Natriumbedarfs verwendet werden Hyperventilation ist eine der Reaktionen des Organismus auf die erhohte Wasserstoffionenkonzentration und fuhrt zu einer Verringerung der Kohlendioxydspannung in der *extracellularen Flussigkeit Gelegentlich vor allem bei Patienten im Schock* ist es jedoch moglich daß die Stoffwechselacidose noch von einer respiratorischen Acidose uberlagert wird so daß das Plasmabicarbonat wieder ansteigt obwohl das pH abnimmt Der gleichzeitige Verlust von Elektrolyten und Wasser fuhrt zu einer Verringerung des Plasmavolumens und es kommt zur Hamokonzentration Fortgeschrittene Dehydratation *mit Kreislaufkollaps Abnahme der Bildung von Glomerulusfiltrat und eine* Storung des glomerulotubularen Gleichgewichtes mit Oligurie oder Anurie folgen Es kann zur akuten Niereninsuffizienz kommen Kalium und Phosphat im Serum konnen dann trotz schweren Kaliummangels ansteigen weil ihre Ausscheidung versagt

Die Ziele der Therapie bestehen in einer Wiederherstellung des normalen Kohlen*hydratstoffwechsels Verbesserung des Kreislaufes und Beseitigung der Wasser* und Elektrolytstorung (80) Der Kohlenhydratstoffwechsel wird durch die Insulinzufuhr in Ordnung gebracht (S 349) Bei schwerer Dehydratation mit Schock ist das Insulin intravenos zuzufuhren um eine Verzogerung der Wirkung wegen verringerter Resorption zu vermeiden Die Wiederherstellung des normalen Kohlenhydratstoffwechsels *in der Zelle ist die Grundlage fur die Verschiebung von Wasser und Elektrolyten* aus der extracellularen Abteilung in die dehydratisierte Zelle mit Elektrolytmangel Der Wasserverlust kann extrem sein und bis zu 10% des Korpergewichtes betragen Sein Ersatz ist eine offensichtliche Voraussetzung fur die Behebung des Schocks und *die Normalisierung der Nierenfunktion Nachdem die Große des Wasserverlustes* von Fall zu Fall variiert kann sein Ersatz nicht nach festen Regeln geschehen Die ersten ein bis zwei Liter Flussigkeit konnen aber in allen Fallen rasch zugefuhrt werden Ist ein Kreislaufversagen auf Salz und Wassermangel zuruckzufuhren dann muß der

die damit verbundene negative Stickstoffbilanz vergrößern den Kaliumverlust Der sekundäre Aldosteronismus, der beim Herzversagen mitspielt, führt ebenfalls zu vermehrter Kaliumausscheidung, ein weiterer Faktor mag der Kaliumverlust während der Diurese sein

Es ist unbekannt, inwieweit der Kaliummangel an den Störungen teilhat, die das klinische Bild des Herzversagens bestimmen, wenn auch bereits nachgewiesen ist, daß der Verlust des wichtigsten intracellularen Kations die Schwelle gegenüber

nehmen deshalb an, daß das „Redigitalisierungsphänomen" nach Quecksilberpräparaten als erhöhte Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber den toxischen Wirkungen der Digitalis auf Grund einer negativen Kaliumbilanz nach Diurese zu deuten ist Es besteht also eine enge Beziehung zwischen dem Kaliumgehalt des Körpers und der Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Digitalis Diese Empfindlichkeit nimmt mit negativer Kaliumbilanz zu und mit positiver Kaliumbilanz ab Der Serumspiegel gibt keinen sicheren Hinweis auf diese vermehrte Empfindlichkeit, er ist auch bei Digitalisvergiftung normal und bleibt normal, nachdem die Symptome der Überdosierung durch Kaliumzufuhr erfolgreich behandelt worden sind

Literaturverzeichnis

1 ALBRIGHT F BURNETT C H PARSON W REIFENSTEIN E C, jr, und ROOS A Osteomalacia and Late Rickets The Various Etiologies Met in the United States With Emphasis on That Resulting From a Specific Form of Renal Acidosis the Therapeutic *Indications for Each Etiological Sub group* and the Relationship Between Osteomalacia and Milkman's Syndrome Medicine 25 (1946), 399 — 2 ALLEN A C The Clinicopathologic Meaning of the Nephrotic Syndrome Amer J Med 18 (1955) 277 — 3 ALLEN, R B BOLLMAN, J L, und MANN F C Effect of Resection of Large Fractions of Renal Substance An Experimental Study Arch Path 19 (1935), 174 — 4 ANDERSON, M H

(1952)
ie Im
HLEY
E. A

Detailed Study of Electrolyte Balances Following the Withdrawal and Reestablishment of Insulin Therapy J Clin Invest 12 (1933), 297 — 7 AXELRAD, B J, CATES, J E, JOHNSON, B B, und LUETSCHER, J A Aldosterone in *Urine of Normal Man and of* Patients With Oedema Its Increased Recovery After Hydrolysis With Acid and With

... Med J 1 (1955) 196 — 8 BARGER, A C ROSS, R S, und

ogs With Mild Valvular Lesions of the
r J Physiol 180 (1955), 249 — 9 BAR

und DELLA, G
J Clin Invest
and Hydrogen I

celluläre Flüssigkeit hypoton sein (wenn sie auch wegen der Hyperglykämie insgesamt hyperton ist). Da die Hyperglykämie nur eine geringe Wirkung auf die Receptoren hat (weil Glucose nicht ungehindert in die Zellen eindringen kann), werden die Osmoreceptoren des Hypothalamus gehemmt und die Bildung von antidiuretischem Hormon verringert. Später, wenn die Dehydratation fortschreitet und sich eine stärkere Acidose einstellt, werden so viel Elektrolyte und extracelluläres Wasser verloren, daß auch das Plasmavolumen abnimmt. Der Kationenverlust, vor allem von Natrium und Kalium, aber auch von Calcium und Magnesium, ist zum Teil die Folge der Ausscheidung der Ketosäuren, zum Teil von anderen Säuren aus dem Eiweißstoffwechsel und endlich auch eine Folge der osmotischen Diurese. In der Regel wird mehr Natrium als Chlorid verloren. Dies ist jedoch nicht konstant, da es bei begleitendem Erbrechen auch zu großen Chloridverlusten kommt. Trotz des Defizits können die Natrium- und Chloridwerte, abhängig von der Größe des gleichzeitigen Wasserverlustes, nur leicht erniedrigt oder normal sein. Die Kaliumverarmung ist die Folge einer vermehrten Ausscheidung des intracellulären Kations im Überschuß über das normale Kalium-Stickstoffverhältnis. Wegen der Acidose, der Dehydratation und der Störung des Kohlenhydratstoffwechsels wird Kalium in die extracelluläre Flüssigkeit verschoben. Der Kaliumverlust bei der diabetischen Acidose findet in gewisser Hinsicht seine Parallele im Phosphathaushalt. Große Mengen dieses Anions werden durch die Harnausscheidung während der Acidose verloren. Auch das verlorene Phosphat stammt vorwiegend aus den Zellen, da die ausgeschiedene Menge größer ist als der Gesamtmenge des extracellulären Flüssigkeitsraumes entspricht. Die niedrigen Werte für Serumbicarbonat sind Ausdruck der Anionenneubildung und nicht des Natriummangels und sollen deshalb nicht zur Abschätzung des Natriumbedarfs verwendet werden. Hyperventilation ist eine der Reaktionen des Organismus auf die erhöhte Wasserstoffionenkonzentration und führt zu einer Verringerung der Kohlendioxydspannung in der extracellulären Flüssigkeit. Gelegentlich, vor allem bei Patienten im Schock, ist es jedoch möglich, daß die Stoffwechselacidose noch von einer respiratorischen Acidose überlagert wird, so daß das Plasmabicarbonat wieder ansteigt, obwohl das pH abnimmt. Der gleichzeitige Verlust von Elektrolyten und Wasser führt zu einer Verringerung des Plasmavolumens und es kommt zur Hämokonzentration. Fortgeschrittene Dehydratation mit Kreislaufkollaps, Abnahme der Bildung von Glomerulusfiltrat und eine Störung des glomerulotubulären Gleichgewichtes mit Oligurie oder Anurie folgen. Es kann zur akuten Niereninsuffizienz kommen. Kalium und Phosphat im Serum können dann trotz schweren Kaliummangels ansteigen, weil ihre Ausscheidung versagt.

Die Ziele der Therapie bestehen in einer Wiederherstellung des normalen Kohlenhydratstoffwechsels, Verbesserung des Kreislaufes und Beseitigung der Wasser- und Elektrolytstörung (80). Der Kohlenhydratstoffwechel wird durch die Insulinzufuhr in Ordnung gebracht (S. 349). Bei schwerer Dehydratation mit Schock ist das Insulin intravenös zuzuführen, um eine Verzögerung der Wirkung wegen verringerter Resorption zu vermeiden. Die Wiederherstellung des normalen Kohlenhydratstoffwechsels in der Zelle ist die Grundlage für die Verschiebung von Wasser und Elektrolyten aus der extracellulären Abteilung in die dehydratisierte Zelle mit Elektrolytmangel.

[illegible]

Fall zu Fall variiert, kann sein Ersatz nicht nach festen Regeln geschehen. Die ersten ein bis zwei Liter Flüssigkeit können aber in allen Fällen rasch zugeführt werden. Ist ein Kreislaufversagen auf Salz- und Wassermangel zurückzuführen, dann z. B. der

Water and Electrolyte J Amer Med Ass 143 (1950) 365 432 — 47 Davies R E und Kornberg H L Relation Between Total and Exchangeable Sodium in the Body Nature 170 (1952) 979 — 48 Davis J O Howell D S und Hyatt R E Sodium Excretion in Adrenalectomized Dogs With Chronic Cardiac Failure Produced by Pulmonary Artery Constriction Amer J Physiol 183 (1955) 263 — 49 Davis J O Howell D S und Southworth J L Mechanisms of Fluid and Electrolyte Retention in Experimental Preparations in Dogs Effect of Adrenalectomy and Subsequent Desoxycorticosterone Acetate Administration on Ascites Formation Circulation Res 1 (1953) 260 — 50 Dean R B Theories of Electrolyte Equilibrium in Muscle In Biological Symposia 3 Band S 331 Lancaster Pennsylvania 1941 — 51 Deane N und Smith H W The Distribution of Sodium and Potassium in Man J Clin Invest 31 (1952) 197 — 52 Demartini F E Boots R H Snyder A I Sandson J und Ragan C Comparative Effects of Prednisone and Cortisone J Amer Med Ass 158 (1955) 1505 — 53 Dennis C und Wood E H Intestinal Absorption in the Adrenalectomized Dog Amer J Physiol 129 (1940) 182 — 54 Doolan P D Shaw C C Shreeve W W und Harper H A Posttraumatic Acute Renal Insufficiency Complicated by Hypernatremia Ann Int Med 42 (1955) 1101 — 55 Duncan L E jr Liddle G W und Bartter F C The Effect of Changes in Body Sodium on Extracellular Fluidvolume and Aldosterone and Sodium Excretion by Normal and Oedematous Men J Clin Invest 35 (1956) 1299 — 56 Edelman I S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiologic and Therapeutic Implications Metabolism 5 (1956) 500 — 57 Edelman I S James A H Baden H und Moore F D Electrolyte Composition of Bone and the Penetration of Radiosodium and Deuterium Oxide Into Dog and Human Bone J Clin Invest 33 (1954) 122 — 58 Edelman I S James A H Brooks L und Moore F D Body Sodium and Potassium IV The Normal Total Exchangeable Sodium Its Measurement and Magnitude Metabolism 3 (1954) 530 — 59 Edelman I S Olney J M James A H Brooks L und Moore F D Body Composition Studies in the Human Being by the Dilution Principle Science 115 (1952) 447 — 60 Eder H A Lauson H D Chinard F P Greif R L Cotzias G C und van Slyke D D A Study of the Mechanisms of Edema Formation in Patients With the Nephrotic Syndrome J Clin Invest 33 (1954) 636 — 61 Elkinton J R und Danowski T S The Body Fluids Basic Physiology and Practical Therapeutics S 3 4 Baltimore 1955 — 62 Elkinton J R Clark J K Squires R D Bluemle L W jr und Crosley A P jr A Preliminary Report Treatment of Potassium Retention in Anuria With Cation Exchange Resin Amer J Med Sc 220 (1950) 547 — 63 Elkinton J R Squires R D und Crosley A P jr Intracellular Cation Exchanges in Metabolic Alkalosis J Clin Invest 30 (1951) 369 — 64 Emerson K jr Kahn S S und Jenkins D Role of Gastrointestinal Tract in Adaption of Body to Prevention of Sodium Depletion by Cation Exchange Resins Ann N Y Acad Sc 57 (1953) 280 — 65 Engstrom W W und Liebman A Chronic Hyperosmolarity of the Body Fluids With a Cerebral Lesion Causing Diabetes Insipidus and Anterior Pituitary Insufficiency Amer J Med 15 (1953) 180 — 66 Fanconi G Der frühinfantile nephrotisch glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis Jb Kinderhk 147 (1936) 299 — 67 Forbes G B und Perley A Estimation of Total Body Sodium by Isotope Dilution I Studies on Young Adults J Clin Invest 30 (1951) 558 — 68 Franglen G T McGarry E und Spencer A G Renal Function and the Excretion of Potassium in Acute Alkalosis J Physiol 121 (1953) 35 — 69 Friis Hansen B Holiday M Stapleton T und Wallace W M Total Body Water in Children Pediatrics 7 (1951) 321 — 70 Galán E Pérez Stable M Faez O G Lnanle L García O Labourdette J M und Alfonso G Corticosteroids and Antidiuretic Substance in Nephrotic Children Pediatrics 12 (1953) 233 — 71 Gamble J L jr Robertson J S Hannigan C A Foster C G und Farr L E Chloride Bromide Sodium and Sucrose Spaces in Man J Clin Invest 32 (1953) 483 — 72 Gaudino M Schwartz I L und Levitt M F Inulin Volume of Distribution as a Measure of Extracellular Fluid in Dog and Man Proc Soc Exper Biol Med 68 (1948) 507 — 73 Gaunt R Birnie J H und Eversole W J Adrenal Cortex and Water Metabolism Physiol Rev 29 (1949) 81 — 74 Gibson J G II und Evans W A jr Clinical Studies of the Blood Volume II The Relation of Plasma and Total Blood Volume to Venous Pressure Blood Velocity Rate Physical Measurements Age and Sex in Ninety Normal Humans J Clin Invest 16 (1937) 317 — 75 Giebisch G Berger L und Pitts R F The Extrarenal Response to Acute Acid base Disturbances of Respiratory Origin J Clin Invest 34 (1955) 231 — 76 Gilman A und Brazeal P

Die Zufuhr von Glucose vom Beginn der Behandlung an hat Vor und Nachteile ((6), S 350) Vom Standpunkt des Wasser und Elektrolytstoffwechsels aus ist die Hyperglykämie unerwunscht, weil sie die Polyurie aufrechterhält und den intracellulären Wasserhaushalt stort Fructose, deren Eintreten in den oxydativen Stoffwechsel nicht von Insulin abhangig sein soll, kann bei der diabetischen Acidose von Anfang an verwertet werden und durfte deshalb ein ideales Vehikel fur die Zufuhr von Wasser sein (113)

Ist der Patient in der Lage Flussigkeiten zu trinken, so verabreicht man Wasser, Fruchtsäfte und Suppen und korrigiert damit die verbleibenden Mangelzustände

Ödem

Ein Ödem besteht dann wenn das Volumen der extracellularen Flussigkeit außerhalb des Kreislaufes erhoht ist Es ist als Folge und nicht als Ursache einer Krankheit anzusehen

Pathogenese der Ödembildung

Es wird wohl allgemein anerkannt daß die Bewegung von Flussigkeiten durch die Membran der Capillaren vom Gleichgewicht zwischen dem hydrostatischen Druck, der die Flussigkeit aus dem Blutkreislauf in das umgebende Gewebe zu drucken versucht, und dem kolloidosmotischen Druck des Plasmas, der bestrebt ist, die Flussigkeit in den Capillaren zuruckzuhalten reguliert wird, wie dies zuerst von STARLING (157) angenommen wurde Eine Storung dieses Gleichgewichtes entweder durch Verringerung des onkotischen Druckes wie bei Krankheiten mit Hypoproteinamie, durch Erhohung des Venendruckes oder durch Erhohung der Permeabilität der Capillarwand kann zur Ödembildung fuhren Auch an eine Storung des Lymphabflusses muß gedacht werden Man weiß heute daß zusätzlich zu diesen ortlichen Storungen des Flussigkeitsaustausches der Gewebe eine abnorme Natriumretention durch die Niere eine wesentliche Begleiterscheinung bei der Odementwicklung bei Herzversagen, bei der Lebercirrhose und beim nephrotischen Syndrom ist Der primäre Mechanismus der [illegible]

genese des nephrotischen Ödems kann von der Hypoproteinämie nicht abgetrennt werden, wenn auch zusätzlich noch ein Capillarschaden beteiligt sein kann Das Verhalten des Natriums im Nephron bestimmt vielleicht zusammen mit der Serumalbuminkonzentration, ob das Ödem fortbesteht oder verschwindet Ob die erhohte Salz und Wasserretention als Folge der Primärkrankheit auftritt oder durch die vermehrte Transsudation mit der entsprechenden Verringerung des Blutvolumens entsteht, kann zunächst noch nicht befriedigend erklärt werden Einige wichtige Teilergebnisse der Forschung, die auf diesem Gebiete in den letzten Jahren sehr erfolgreich war, seien trotzdem besprochen

Das periphere Ödem bei Herzversagen ist sicher die häufigste Ödemform, die in der klinischen Praxis angetroffen wird Seit langem besteht eine lebhafte Diskussion zwischen den Vertretern der Hypothese des „Vorwärtsversagens" (forward failure) und des „Ruckwärtsversagens" (backward failure) uber die Frage, welche Anderung in der Funktion das periphere Ödem hervorruft Der wichtigste Unterschied zwischen diesen Hypothesen liegt in der Reihenfolge, in welcher die Ereignisse zustande kommen

109 Merrill J P
110 Merrill J P
(1952) 17 — 111 Me
Clinical Recognition a
(1950) 797 — 112 M
Kidney During Nephr
Invest 33 (1954) 665
Comparison of the Ef
Clin Endocr 13 (1953) 866 — 114 Milne M D Hughes Jones N C und Evans

Sodium and Potassium III Inter related Trends in Alimentary Renal and Cardiovascular Disease Lack of Correlation Between Body Stores and Plasma *Concentration* Metabolism 3 (1954) 334 — 117 Moore F D McMurrey J D Parker H V und Magnus I C Body Composition Total Body Water and Electrolytes Intravascular and Extra

of Aldosterone Excretion by Changes in Volume of Body fluid Lancet 1 (1956) 831 — 120 Newburgh L H Johnston M W und Newburgh J D Some Fundamental Principles of Metabolism S 63 Ann Arbor Michigan 1945 — 121 Newman E V Bordley J III und Winternitz J The Interrelationships of Glomerular Filtration Rate (Mannitol Clearance) Extracellular Fluid Volume Surface Area of the Body and Plasma Concentration of Mannitol Bull Johns Hopkins Hosp 75 (1944) 253 — 122 Nichols G jr *und Nichols N The Role of Bone in Sodium Metabolism Metabolism 5 (1956) 438* — 123 Oliver J Correlations of Structure and Function and Mechanisms of Recovery in Acute Tubular Necrosis Amer J Med 15 (1953) 535 — 124 Oliver J The Structural and Functional Aspects of Recovery From Acute Renal Failure In Ciba Foundation Symposium on the Kidney S 1 Boston 1954 — 125 Papper E M Renal Function During General Anesthesia and Operation J Amer Med Ass 152 (1953) 1686 — 126 Penner A und Bernheim A I
and Experimental Study Arch
in Production of Edema N F
Water Exchanges and Barriers
32 (1952) 123 — 129 Pitts R
tion In Transact Third Conf on Adrenal Cortex S 11 New York 1952 — 130 Pitts R F Mechanisms for Stabilizing the Alkaline Reserves of the Body Harvey Lect 48 (1952—1953) 172 — 131 Pitts R F und Alexander R S The Nature of the Renal Tubular Mechanism for Acidifying the Urine Amer J Physiol 144 (1945) 239 — 132 Pitts R F Sullivan W J und Dorman P J Regulation of the Content of Bicarbonate Bound Base in Body Fluids In Ciba Foundation Symposium on the Kidney S 125 Boston 1954 — 133 Platt R Structural and Functional Adaptation in Renal Failure (Lumleian Lectures) Brit Med J 1 (1952) 1313 1372 — 134 Prentice T C Siri W Berlin N I Hyde G M Parsons R J Joiner E E und Lawrence J H Studies of Total Body Water With Tritium J Clin Invest 31 (1952) 412 — 135 Rapoport S Brodsky W A West C D und Mackler B Urinary Flow and Excretion of Solutes *During Osmotic Diuresis in Hydropenic Man* Amer J Physiol 156 (1949) 433 — 136 Read R C Studies of Red cell Volume and Turnover Using Radiochromium Description of a New Closed Method of Red cell volume Measurement N England J Med 250 (1954) 1021 — 137 Relman A S Leaf A und Schwartz W B Oral Administration of a Potent Carbonic Anhydrase Inhibitor (Diamox) II Its Use as a Diuretic in Patients With Severe Congestive Heart Failure N England J Med 250 (1954) 800 — 138 Roberts K E Randall H T Vanamee P und Poppell J W Renal Mechanisms Involved in Bicarbonate Absorption Metabolism 5 (1956) 404 — 139 Scharrer E und Scharrer B Hormones Produced by Neurosecretory Cells In Recent *Progress in* Hormone Research 10 Band S 183 New York 1954 — 140 Schecter A E Wiesel B H und Cohn C Peripheral Circulatory Failure in Diabetic Acidosis and Its Relation to Treatment Amer J Med Sc 202 (1941) 364 — 141 Schloerb P R Friis Hansen

einer Verringerung der Nierendurchblutung einer relativen Erhöhung der tubulären Rückresorption von Natrium und Wasser und zur Ödembildung. Auch bei Herzversagen mit hohem Minutenvolumen, wie es bei Thyreotoxikose und auch bei dekompensierten Patienten mit arteriovenösen Fisteln beobachtet wird, kann es zur Ödembildung kommen. LANDIS und Mitarbeiter (91) haben bei einer Reihe von Krankheiten eine Natriumretention, die immer mit einer Verringerung des „wirksamen circulierenden Blutvolumens" verbunden war, beobachtet. Es mag sein, daß die Reduktion dieses wirksamen circulierenden Blutvolumens die Nieren dazu anregt, durch die Retention der notwendigen Mengen Salz und Wasser das wirksame circulierende Blutvolumen zu normalisieren.

Die Wirkung der Nebennierenrindensteroide auf die Retention von Natrium und Chlorid und auch die des antidiuretischen Hormons der Neurohypophyse müssen als mögliche Vermittler bei dieser Veränderung der Funktion des Tubulus angesehen werden. MAZUR und SHORR (107) nehmen an, daß die anoxische Leber in vermehrtem Maß eine vasodepressorische Substanz freigibt, deren Wirkung durch Vermittlung der Hypophyse antidiuretisch ist. Gegen diese Annahme spricht ein Versuch, in dem bei einem Hund mit Diabetes insipidus die thorakale Vena cava abgeklammert wurde, so daß es zu zunehmendem Ödem gleichzeitig mit maximaler Natriumretention durch die Nieren kam, während Polyurie und Polydipsie fortbestanden. Die Natriumretention scheint also primär in der natriumretinierenden Wirkung der Nebennierensteroide begründet zu sein und diese Ansicht gewann an Gewicht, als nachgewiesen werden konnte, daß Harnextrakte von Patienten mit Herzversagen (103, 153) eine vermehrte natriumretinierende Wirksamkeit besitzen. Weiterhin führte die Adrenalektomie bei Hunden, die infolge einer experimentell hervorgerufenen Pulmonalstenose mit relativer Tricuspidalinsuffizienz Ascites und peripheres Ödem aufwiesen, zu vermehrter Natriumausscheidung des Harns und Verlust von Ascites und Ödemen (DAVIS (48, 49)). Die gleichen Autoren konnten zeigen, daß der nach teilweisem Verschluß der unteren Hohlvene akut gebildete Ascites verschwindet, wenn die Nebennieren entfernt werden. Andere wiederum konnten zeigen, daß im Zusammenhang mit der Ödembildung bei Ligation der Vena cava vermehrt Aldosteron ausgeschieden wird. Man möchte deshalb annehmen, daß der primäre Aldosteronismus, wie er von CONN beschrieben wird, zur Ödembildung führt. Dies scheint jedoch nicht der Fall zu sein. Ein neuer Ausdruck „sekundärer Aldosteronismus" wurde geschaffen (10), der einen Zustand bezeichnen soll, bei dem die vermehrte Aldosteronsecretion die Folge einer Erstkrankheit ist. Es ist jedoch noch nicht gelungen, bei Herz-, Leber- und Nierenkrankheiten die Ursache der vermehrten Aldosteronausscheidung hinreichend zu erklären (7). Man darf annehmen, daß Veränderungen im Volumen der Flüssigkeitsräume eine wichtige Rolle spielen können, dagegen scheint es hinreichend gesichert, daß Natrium als solches an der Regulierung der Aldosteronausscheidung nicht teil hat (11, 55). Belege dafür, daß eine Übersecretion der Nebennierenrinde der primäre Faktor für die renale Retention von Natrium und Wasser bei Herzversagen ist, sind bemerkenswert, aber in keiner Weise sicher.

Die Reihenfolge der Ereignisse, die zur Ödembildung bei Herzversagen führen, ist wahrscheinlich folgende: Infolge der Herzkrankheit, die das primäre pathologische Ereignis darstellt, kommt es zu einem Minutenvolumen, das für den entsprechenden Patienten suboptimal ist. Dieses unzureichende Minutenvolumen führt zu einer Verringerung der Nierendurchblutung mit oder ohne Verringerung der Bildung von Glomerulusfiltrat. Die tubuläre Rückresorption von Natrium und Wasser nimmt entweder wegen der verringerten Filtratbildung oder wegen einer verstärkten Tubulus-

L, Myrden, J A, Harken, D E, und Moore, F D Metabolic Changes Associated With Mitral Valvuloplasty Circulation 9 (1954), 199 — 178 Wilson, G M, Olney J M, Brooks, L, Myrden, J A, Ball, M R, und Moore, F D Body Sodium and Potassium II A Comparison of Metabolic Balance and Isotope Dilution Methods of Study

A V Osmometric Analysis of Thirst in Man and

- 180 Wynn, V Water Intoxication and Serum

— 181 Lockwood, J S, und Randall H T

Patients Bull N Y Acad Med 25 (1949) 228

chlorämischen Alkalose mit normalen oder nur leicht erniedrigten Werten für Serumnatrium kann versucht werden, die Reaktionsfähigkeit auf Quecksilberpräparate durch die Zugabe von Ammoniumchlorid wieder herzustellen. Zusätzliche Zufuhr von Kaliumchlorid kann ein sehr wirksames Mittel zur Normalisierung des Serumnatriumwertes sein (92).

Die Kombination von Hyponatriämie und Hypochlorämie bei Natriumchloridmangel erfordert die Anwendung von Natriumchlorid entweder als intravenöse Injektion einer hypertonen Lösung (3—5%) oder oral. Die orale Flüssigkeitszufuhr muß während dieser Therapie eingeschränkt werden, damit keine zusätzliche Erweiterung des extracellularen Raumes erfolgt. Isotonische Kochsalzlösungen sind kontraindiziert, da sie lediglich das extracelluläre Volumen erweitern würden, ohne die Hyponatriämie und die Hypochlorämie zu beeinflussen. Nachdem Kochsalzzufuhr bei der chronischen Verdünnungshyponatriämie wirkungslos ist (S. 957), muß die Abgrenzung dieser Krankheit vom Kochsalzmangel vor dem Therapiebeginn erfolgen.

Elektrolyte und Herzversagen

Die erwähnten Überlegungen über die Ödembildung beim Herzversagen wurden dargestellt mit dem Hauptziel, die gestörte Natrium- und Wasserausscheidung als pathogenetische Faktoren bei diesem klinischen Syndrom zu erklären. Patienten mit cardialen Ödemen zeigen häufig niedrige Werte für Natrium im Serum, obwohl die Isotopenverdünnungstechnik eine Zunahme des gesamten austauschbaren Natriums im Körper ergibt (84). Die Hyponatriämie ist nicht nur das Ergebnis der Verdünnung, sondern erfolgt auch durch Verschiebung des Natriums ins Zellinnere.

Der Serumkaliumspiegel ändert sich trotz der deutlichen Zunahme des extracellularen Volumens nicht wesentlich. Dies bedeutet eine Zunahme des gesamten extracellulären Kaliums. Auf der anderen Seite konnte jedoch nachgewiesen werden, daß die Gesamtmenge des austauschbaren Kaliums im Körper beim Herzversagen abnimmt (84). Diese Tatsache weist darauf hin, daß beim Herzversagen die Zellen Kalium verlieren.

Untersuchungen am trockenen Herzmuskelgewebe (37) haben bei einem Patienten, der vor seinem Tode nicht digitalisiert worden war, eine Zunahme des Natriums und eine ungefähr gleich große Abnahme des Kaliums in den Zellen ergeben, während bei kompensierten und digitalisierten Patienten normale Natrium- und Kaliumwerte gefunden worden waren. Die Abnahme des Kaliums war am deutlichsten im Gewebe der versagenden Kammer. Ähnliche Ergebnisse bezüglich des Kaliums erhielt man durch Probeexcisionen des Skelettmuskels bei Patienten mit unbehandeltem Herzversagen bzw. nach Digitalisierung (82, 83). Der Kaliumverlust durch die Zellen wird durch Natrium ersetzt, und dieser Vorgang dürfte wenigstens teilweise für die Hyponatriämie verantwortlich sein. Wird diesen Patienten Kaliumchlorid verabreicht, so kommt es zu positiver Kaliumbilanz und einer Zunahme des Natriums im Serum trotz unveränderter äußerer Natriumbilanz (92). Eine positive Kaliumbilanz wird auch während der Erholung vom Herzversagen beobachtet. Die negative Kaliumbilanz bei Herzversagen kann das Ergebnis einer Anoxie der Zelle sein, die zu einer Störung der Mechanismen, die den Kaliumkonzentrationsgradienten aufrecht erhalten, führt und die gleichzeitig für das Eindringen von Natrium in die Zelle verantwortlich ist. Ernährungsstörungen auf Grund geringer Nahrungszufuhr und

I. Nahrungsstoffe

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Kohlenhydrate		
Glucose	Dextropur	Substanz
	Dextropur Ampullen	1—25 g/Amp. (10—50%)
	Traubenzucker Ampullen Merck	1—8 g/Amp. (10—40%)
Fructose	Laevosan	2—8 g/Amp. (20—40%)
	Laevoral	60% Lösung
Inosit	Inositol	1 g/Amp. oder 0,5 g/Tabl.
D-Sorbit	Sionon	Substanz
Fettsäuren		
Fettsäuren, ungesättigt	Secretal	0,125 und 0,250 g/Kapsel
	Lipostabil	Kapseln
Eiweiße und Aminosäuren		
Albumin	Humanalbumin Behring	50 g/Flasche (Lösung)
Leberproteinhydrolysat	Leberproteinhydrolysat Ledinac	Substanz
Aminosäurengemische	Aminotrat	Körner (50%), flüssig (10%)
	Aminovit oral	Substanz
	Aminovit pro infusione	8% Lösung
Methionin	Methionin Merck	0,5 g/Tabl. oder Amp.
	Thiomedon	1,[illegible] g/Amp. oder 0,5 g/Tabl.
Glutaminsäure	Glutaminsäuregranulat Homburg	Substanz
	Glutametten Homburg	0,2 g/Dragée
	Glutamin Verla	0,33 g/Dragée, Granulat
Glycin	Glykokoll Merck	Substanz

II. Vitamine und vitaminartige Substanzen

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Vitamin A (Axerophthol)	Arovit	300 000 E/Amp.
		50 000 E/Dragée
		150 000 E/cm³ (Tropfen)
	Vogan	40 000 IE/g (Tropfen)
		50 000 IE/Kapsel
		5 000 IE/cm³ Aquat
		300 000 IE/Amp.

T J jr Renal Tubular Secretion of Potassium in the Normal Dog Proc Soc Exper Biol Med 67 (1948) 542 — 14 BERLINER R W KENNEDY T J jr und ORLOFF J The Relationship Between Potassium Excretion and Urine Acidification In Ciba Foundation Symposium on the Kidney S 14 Boston 1954 — 15 BEST C H und TAYLOR N B The Physiological Basis of Medical Practice S 39 5 Auflage Baltimore 1950 — 16 BLACK D A K Body fluid Depletion Lancet I (1953) 305 353 — 17 BLACK D A K DAVIES H E F und EMERY E W The Disposal of Radioactive Potassium Injected Intravenously Lancet I (1955) 109 — 18 BLAND W H und BASSETT S H Potassium Deficiency in Man Metabolism 2 (1953) 218 — 19 BLOCK M A WAKIM K G MANN F C und BENNETT W A Renal Lesions and Function Following Prolonged Experimental Hypotension Surgery 32 (195) 551 — 20 BORST J G G Protein Katabolism in Uraemia Effects of Protein free Diet Infections and Blood transfusions Lancet I (1948) 824 — 21 BRAZEAU P und GILMAN A Effect of Plasma CO₂ Tension on Renal Tubular Reabsorption of Bicarbonate Amer J Physiol 175 (1953) 33 Fed Proc 12 (1953) 19 — 22 BROADBENT J C und ODEL H M Observations on the Clinical Use of an Artificial Kidney Proc Staff Meet Mayo Clin 31 (1956) 365 — 23 BRODSKY W A und RAPOPORT S The Mechanism of Polyuria of Diabetes Insipidus in Man The Effect of Osmotic Loading J Clin Invest 30 (1951) 282 — 24 BUDOLFSEN S L The Influence of Potassium on the Intestinal Absorption Acta physiol Scand 33 (1955) 132 — 25 BULL G M JOEKES A M und LOWE K G Conservative Treatment of Anuric Uraemia Lancet 2 (1949) 229 — 26 BULL G M JOEKES A M und LOWE K G Renal Function Studies in Acute Tubular Necrosis Clin Sc 9 (1950) 379 — 27 BUNGE G Über die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus Zschr Biol 9 (1873) 104 — 28 BURCHELL H B Electrocardiographic Changes Related to Disturbances in Potassium Metabolism Journal Lancet 73 (1953) 235 — 29 BURNELL J M VILLAMIL M F UYENO B T und SCRIBNER B H The Effect in Humans of Extracellular pH Change on the Relationship Between Serum Potassium Concentration and Intracellular Potassium J Clin Invest 35 (1956) 935 — 30 BURNETT C H BURROWS B A und COMMONS R R Studies of Alkalosis I Renal Function During and Following Alkalosis Resulting From Pyloric Obstruction J Clin Invest 29 (1950) 169 — 31 BURNETT C H COMMONS R R ALBRIGHT F und HOWARD J E Hypercalcemia Without Hypercalcuria or Hypophosphatemia Calcinosis and Renal Insufficiency N England J Med 240 (1949) 787 — 32 BUTLER A M TALBOT N B CRAWFORD J D MACLACHLAN E A und APPLETON J Parenteral Fluid Therapy in Diarrheal Disease Amer J Dis Child 72 (1946) 481 — 33 BYWATERS E G L und BEALL D Crush Injuries With Impairment of Renal Function Brit Med J I (1941) 427 — 34 BYWATERS E G L und DIBLE J H The Renal Lesion in Traumatic Anuria J Path Bact 54 (1942) 111 — 35 CARDOZO R H EDELMAN I S und MOORE F D Sodium Thiosulfate Dilution as a Measure of the Volume of Fluid Outside the Cells Proceedings of the 37th Congress of the American College of Surgeons 1951 S 606 — 36 CHALMERS T M und LEWIS A A G Stimulation of the Supraoptico hypophysial System in Man Clin Sc 10 (1951) 127 — 37 CLARKE N E und MOSHER R E The Water and Electrolyte Content of the Human Heart in Congestive Heart Failure With and Without Digitalization Circulation 5 (1952) 907 — 38 CODE C F HIGGINS J A MOLL H C SCHOLER J F und ORVIS A L Factors Effecting the Passage of Water Sodium and Potassium From Stomach Into Bloodstream International Physiological Congress Brussels 1956 — 39 CONN J W Electrolyte Composition of Sweat Clinical Implications as an Index of Adrenal Cortical Function Arch Int Med 83 (1949) 416 — 40 CONN J W Part I Painting Background Part II Primary Aldosteronism a New Clinical Syndrome J Laborat Clin Med 45 (1955) 3 — 41 CONWAY E J The Biological Performance of Osmotic Work A Redox Pump Science 113 (1951) 270 — 42 COOKE R E SEGAR W E CHEEK D B COVILLE F E und DARROW D C The Extrarenal Correction of Alkalosis Associated With Potassium Deficiency J Clin Invest 31 (1952) 798 — 43 CORSA L jr OLNEY J M jr STEENBURG R W BALL M R und MOORE F D The Measurement of Exchangeable Potassium in Man by Isotope Dilution J Clin Invest 29 (1950) 1280 — 44 DANOWSKI T S WINKLER A W und PETERS J P Salt Depletion Peripheral Vascular Collapse and the Treatment of Diabetic Acidosis Yale J Biol 18 (1946) 405 — 45 DARROW D C Disturbances in Electrolyte Metabolism in Man and Their Management Bull N Y Acad Med 24 (1948) 147 — 46 DARROW D C und PRATT E L Fluid Therapy Relation to Tissue Composition and the Expenditure of

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspraparate	Form und Inhalt der Handelspraparate
D_3	Deparal	1 25 mg/Amp (50 000 IE)
	D_3 Vigantol	0 5 mg/cm³ (Tropfen)
	D_3 Vigantol forte	15 mg/Amp
		5 10 mg/Tropfkapsel
		5 mg/Tabl
		15 mg/Rohrchen
Dihydrotachysterin	AT 10	15 100 cm³/Flasche
		0 5 cm³/Perle
	Calcamin	0 5% in 15 100 g/Flasche
Vitamin E (α Tocopherol)	Ephynal	30 300 mg/Amp
		10 mg/Tabl od 100 mg/Dragée
	Evion	30 300 mg/Amp
		10 100 mg/Dragée
	E Viterbin	100 mg/Amp 100 mg/Kapsel
	Vitemonta	10 mg/Dragee
Vitamin K und K artige Verbindungen		
K_1	Konakion	10 mg/Amp
		10 mg/cm³ (Tropfen)
2 Methyl 1 4 naphthohydro chinonderivate	Synka Vit	10 mg/Amp oder Tabl
	Hemodal ®	10 mg/Amp /Tabl
	Karanum	15 mg/Tabl
		10 mg/Amp
Naphthylamin 4 sulfosaures Na	Naphthion	10% Losung
		0 5 g/Tabl
Polyvitaminpraparate	ADEF	Dragée Liquidum
	Multibionta	Kapseln Paste
	Protovit Roche	Kapseln Tropfen
	Vi Magna	Kapseln Sirup

III Hormone und hormonartig wirksame Verbindungen

a) Eiweiße und Peptide

Hypophysenhinterlappen	Hypophysin ®	3 10 VE/Amp
	Orasthin ®	3 10 VE/Amp
	Oxytocin	3 VE/Amp
	Oxytocin forte	10 VE/Amp
	Physormon Schnupfpulver	100 VE/g Pulver
	Toneplin ®	5 VE/Amp

The Role of the Kidney in the Regulation of Acid base Metabolism Amer J Med 15 (1953) 765 — 77 HASTINGS A B The Electrolytes of Tissues and Body Fluids Harvey Lect 36 (1940—1941) 91 — 78 HOLLANDER F Current Views on the Physiology of the Gastric Secretions Amer J Med 13 (1952) 453 — 79 HOLZMANN M Klinische Elektrocardiographie 3 Auflage S 332 Stuttgart 1955 — 80 HOWARD J E Observations on the Therapy of Diabetic Acidosis Proc Amer Diabetes Ass 10 (1950) 152 — 81 INGRAHAM R C und VISSCHER M B Further Studies on Intestinal Absorption With the Performance of Osmotic Work Amer J Physiol 121 (1938) 1 — 82 ISERI L T BOYLE A J CHANDLER D F und MYERS G B Electrolyte Studies in Heart Failure I Cellular Factors in the Pathogenesis of the Edema of Congestive Heart Failure Circulation 11 (1955) 615 — 83 ISERI L T MADER I J und BOYLE A J Electrolyte Studies in Heart Failure II Extracellular Factors in the Pathogenesis of Congestive Edema Circulation 11 (1955) 690 — 84 JAMES A H BROOKS L EDELMAN I S OLNEY J M und MOORE F D Body Sodium and Potassium in Man by Isotope Dilution Simultaneous Measurement of Exchangeable Sodium and Potassium in Man by Isotope Dilution Metabolism 3 (1954) 313 — 85 JIMENEZ DIAZ C Death in Addison s Disease (Functional Renal Failure) Lancet 2 (1936) 1135 — 86 KALTREIDER N L MENEELY G R ALLEN J R und BALE W F Determination of the Volume of the Extracellular Fluid of the Body With Radioactive Sodium J Exper Med 74 (1941) 569 — 87 KEITH N M OSTERBERG A E und BURCHELL H B Some Effects of Potassium Salts in Man Ann Int Med 16 (1942) 879 — 88 KEITH N M ROWNTREE L G und GERAGHTY J T A Method for the Determination of Plasma and Blood Volume Arch Int Med 16 (191) 5 — 89 KLEEMAN C R RUBINI M L LANDIN L KILEY R F und BENNETT I L Interrelationship of Acute Alkalosis and K Metabolism Metabolism 4 (1955) 38 — 90 KOLFF W J New Ways of Treating Uraemia The Artificial Kidney Peritoneal Lavage Intestinal Lavage S 112 London 1947 — 91 LANDIS E M BROWN E FAUTEUX M und WISE C Central Venous Pressure in Relation to Cardiac Competence Blood Volume and Exercise J Clin Invest 25 (1946) 237 — 92 LARAGH J H The Effect of Potassium Chloride on Hyponatremia J Clin Invest 33 (1954) 807 — 93 LAVIETES P H BOURDILLON J und KLINGHOFFER K A The Volume of the Extracellular Fluids of the Body J Clin Invest 15 (1936) 261 — 94 LEAF A und MAMBY A R An Antidiuretic Mechanism Not Regulated by Extracellular Fluid Tonicity J Clin Invest 31 (19) 60 — 95 LEAF A SCHWARTZ W B und RELMAN A S Oral Administration of a Potent Carbonic Anhydrase Inhibitor (Diamox) I Changes in Electrolyte and Acid base Balance N England J Med 250 (1954) 759 — 96 LE QUESNE L P und LEWIS A A G Postoperative Retention of Water and Sodium In Ciba Foundation Symposium on the Kidney S 193 Boston 1954 — 97 LESSER G T DUNNING M F EPSTEIN F H und BERGER E Y Mercurial Diuresis in Edematous Individuals Circulation 5 (195) 85 — 98 LEVENE A H und WESSON L G jr Salt losing Nephritis N England J Med 2 (1956) 3 — 99 LEVITT M F und GAUDINO M Use of Radioactive Isotopes to Measure Intracellular Cation Concentration in the Normal Dog Amer J Physiol 159 (1949) 6 — 100 LIDDLE G W BARTTER F C DUNCAN L L jr BARBER J K und DELEA C Mechanisms Regulating Aldosterone Production in Man J Clin Invest 34 (1955) 949 — 101 LOWN B und LEVINE S A Medical Progress Current Concepts in Digitalis Therapy N England J Med 250 (1954) 771 819 866 — 102 LUETSCHER J A jr und BLACKMAN S S jr Severe Injury to Kidneys and Brain Following Sulfathiazole Administration High Serum Sodium and Chloride Levels and Persistent Cerebral Damage Ann Int Med 18 (1943) 741 — 103 LUETSCHER J A jr und CURTIS R H Aldosterone Observations on the Regulation of Sodium and Potassium Balance Ann Int Med 43 (1955) 658 — 104 LUETSCHER J A jr und JOHNSON B B Chromatographic Separation of the Sodium retaining Corticoid From the Urine of Children With Nephrosis Compared With Observations on Normal Children J Clin Invest 33 (1954) 6 — 105 LUETSCHER J A jr und JOHNSON B B Observations on the Sodium retaining Corticoid (Aldosterone) in the Urine of Children and Adults in Relation to Sodium Balance and Edema J Clin Invest 33 (1954) 1441 — 106 MARRIOTT H L Water and Salt Depletion American Lecture Series S 91 und 54 Springfield 1950 — 107 MAZUR A und SHORR E Hepatorenal Factors in Circulatory Homeostasis IX The Identification of the Hepatic Vasodepressor Substance VDM With Ferritin J Biol Chem 176 (1948) 1 — 108 MERRILL A J Edema and Decreased Renal Blood Flow in Patients With Chronic Congestive Heart Failure Evidence of Forward Failure as the Primary Cause of Edema J Clin Invest 25 (1946) 389 —

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate

b) Steroide

Nebennierenrindenhormone (Corticoide)

Cortison	Cortison CIBA	25 mg/Tabl 10 25 mg/Amp
	Cortison Hoechst	5 25 mg/Tabl oder 500 mg/Flasche
	Cortone	25 mg/Tabl
	Incortin Merck	25 mg/Tabl 500 mg/Flasche
	Scheroson	5 25 mg/Tabl 500 mg/Flasche
	Scheroson Depot	250 1000 mg/Amp
Hydrocortison	Ficortril Pfizer	20 mg/Tabl oder 25 125 mg/Flasche
	Hydrocortison CIBA	25 mg/Amp 125 mg/Flasche
	Hydrocortison Hoechst	25 100 mg/Amp 10 mg/Tabl
	Hydrocortone	20 mg/Tabl 25 mg/cm³ Suspension
	Incortin H Merck	25 mg/Amp 125 mg Flasche
	Scheroson F	25 mg/Amp 125 mg/Flasche 20 mg/Tabl
Dehydrocortison (Prednison)	Decortin Merck	5 mg/Tabl
	Hostacortin	5 mg/Tabl
	Ultracorten	5 mg/Tabl
Dehydrohydrocortison (Prednisolon)	Deltacortril	5 mg/Tabl
	Decortin H Merck	5 mg/Tabl
	Hostacortin H	5 mg/Tabl
Desoxycorticosteron und Verbindungen	Cortenil ®	5 10 mg/Amp /Manole 50 mg/Flasche 100 mg Implantat
	Cortenil etten	1 mg/Tabl
	Cortiron Glukosid (i v)	5 50 mg/Amp
	Cortiron	5 10 mg/Amp 1 mg/Tabl 100 mg Implantat
	Doxycamon	1 mg/Tabl 5 10 50 mg/Amp
	Percorten	1 mg/Ling 5 10 mg/Amp 100 mg/Impl Tabl
	Percorten M	25 mg/Amp
	Percorten wasserlöslich	5 50 mg/Amp

Männliche Geschlechtshormone

Testosteron und Verbindungen	Depovirin ®	50 100 250 mg/Amp /Manole
	Perandren	5 mg/Tabl 100 mg/Impl tabl 10 25 mg/Amp
	Perandren M	50 mg/Amp
	Testosid (= Anertan)	10 25 mg/Amp 2 5 mg/Tabl
	Testosid Depot	50 150 300 mg/Amp

B J Edelman I S Solomon A K und Moore F D The Measurement of Total Body Water in the Human Subject by Deuterium Oxide Dilution With a Consideration of the Dynamics of Deuterium Distribution J Clin Invest 29 (1950) 1296 — 142 Scholer J F und Code C F Rate of Absorption of Water From Stomach and Small Bowel of Human Beings Gastroenterology 27 (1954) 565 — 143 Scholer J F Orvis A L Higgins J A und Code C F Use of Dual Isotopes in Determination of Rates of Absorption in Intact Animals Amer J Physiol 181 (1955) 639 — 144 Schwartz I L Schachter D und Freinkel N The Measurement of Extracellular Fluid in Man by Means of a Constant Infusion Technique J Clin Invest 28 (1949) 1117 — 145 Schwartz W B Medical Progress Potassium and the Kidney N England J Med 253 (1955) 601 — 146 Schwartz W B und Wallace W M Electrolyte Equilibrium During Mercurial Diuresis J Clin Invest 30 (1951) 1089 — 147 Scribner B H und Burnell J M Interpretation of the Serum Potassium Concentration Metabolism 5 (1956) 468 — 148 Simpson S A Tait J F Wettstein A Neher R von Euw J und Reichstein T Aldosteron Isolierung und Eigenschaften Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe Helvet chim acta 37 (1954) 1163 — 149 Simpson S A Tait J F Wettstein A Neher R von Euw J Schindler O und Reichstein T Die Konstitution des Aldosterons Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe Helvet chim acta 37 (1954) 1200 — 150 Sims E A H Welt L G Orloff J und Needham J W Asymptomatic Hyponatremia in Pulmonary Tuberculosis J Clin Invest 29 (1950) 1545 — 151 Sinclair-Smith B C Sisson J Kattus A A Genecin A Monge C McKeever W und Newman E V The Effects of Posterior Pituitary Extract and Smoking on Water Sodium and Chloride Excretion in Normal Subjects and in Patients With Congestive Cardiac Failure Bull Johns Hopkins Hosp 87 (1950) 221 — 152 Singer B und Stack-Dunne M P The Secretion of Aldosterone and Corticosterone by the Rat Adrenal J Endocr 12 (1955) 130 — 153 Singer B und Wener J Excretion of Sodium retaining Substances in Patients With Congestive Heart Failure Amer Heart J 45 (1953) 795 — 154 Smith H W Principles of Renal Physiology S 100 New York 1956 — 155 Sprague R G und Power M H Electrolyte Metabolism in Diabetic Acidosis J Amer Med Ass 151 (1953) 970 — 156 Squires R D und Huth E J The Effects of Potassium Diet on the Urine and Blood of Normal Human Subjects Clin Res Proc 3 (1955) 1 — 157 Starling E H The Fluids of the Body The Herter Lectures S 186 Chicago 1909 — 158 Stead E A jr Warren J V und Brannon E S Cardiac Output in Congestive Heart Failure An Analysis of the Reasons for Lack of Close Correlation Between the Symptoms of Heart Failure and the Resting Cardiac Output Amer Heart J 35 (1948) 529 — 159 Sterling K und Gray S J Determination of the Circulating Red Cell Volume in Man by Radioactive Chromium J Clin Invest 29 (1950) 1614 — 160 Strauss M B Rosenbaum J D und Nelson W P III The Effect of Alcohol on the Renal Excretion of Water and Electrolyte J Clin Invest 29 (1950) 1053 — 161 Sullivan W J und Dorman P J The Renal Response to Chronic Respiratory Acidosis J Clin Invest 34 (1955) 268 — 162 Surawicz B und Lepeschkin E The Electrocardiographic Pattern of Hypopotassemia With and Without Hypocalcemia Circulation 8 (1953) 801 — 163 Swann R C und Merrill J P The Clinical Course of Acute Renal Failure Medicine 32 (1953) 215 — 164 Talbot N B Crawford J D und Butler A M Medical Progress Homeostatic Limits to Safe Parenteral Fluid Therapy N England J Med 248 (1953) 1100 — 165 Talbot N B Sobel E H McArthur J W und Crawford J D Functional Endocrinology From Birth Through Adolescence S 638 Cambridge 1952 — 166 Threefoot S A Burch G E und Ray C T Chloride Space and Total Exchanging Chloride in Man Measured With Long-life Radiochloride J Lab Clin Med 42 (1953) 16 — 167 Verney E B Croonian Lecture The Antidiuretic Hormone and the Factors Which Determine Its Release Proc Roy Soc Biol Sc 135 (1947) 25 — 168 Visscher M B und Barker D L ... Tracer Studies on the Movement of Water and Ions Between Intestinal Lumen and Blood Amer J Physiol 142 (1944) 550 — 169 Visscher M B Varco R H Carr C W Dean R B und Erickson D Sodium Ion Movement Between the Intestinal Lumen and the Blood Amer J Physiol 141 (1944) 488 — 170 Weisberg H F Water Electrolyte and Acid-Base Balance S 44 Baltimore 1953 — 171 Welt L G Edema and Hyponatremia Amer Med Ass Arch Int Med 89 (19..) 931 — 172 Welt L G The Renal Regulation of Water Balance Metabolism

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate

IV. Anorganische Verbindungen

Eisen		
in Ferroform zur oralen Therapie	Ferro Compretten MBK	22 mg Fe/Compr
	Ferro 66	31 mg Fe/Pastille
	Ferrostabil	22 mg Fe/Dragée
	Rotillen	100 mg Fe/Kapsel
	Ferrophor	22 mg Fe/Dragée
in Ferriform zur parenteralen Therapie	Ferri Amphiolen MBK	40 mg Fe/Amp
	Ferritrat	40, 100 mg/Amp
	Ferrlecit pro injectione	40, 62 5 mg Fe/Amp
	Ferrophor	40, 100 mg Fe/Amp
Calcium		
Calciumgluconat	Calcium „Horm"	90 mg Ca/Amp
	Calcium Sandoz	ca 150 mg Ca/Tabl Granulat
Calciumgluconat, lactobionat	Calcium Sandoz	90, 180 mg Ca/Amp
Calciumlaevulinat	Calcium Diasporal Klopfer	80 mg Ca/Amp
Calciumthiosulfat	Tecesal	250 mg Ca/Amp
Magnesium		
Magnesiumthiosulfat	Magnosulf	89 178 mg Mg/Amp
Magnesiumascorbinat	Magnorbin	32 5, 65 mg Mg/Amp
Cobalt		
Komplexe organische Cobaltverbindung	Cobaltin forte	25 mg Co/Amp
	Cobalt Nordmark	3 mg Co/Amp
Jod		
Dijodtyrosin	Dijodtyrosin „Roche"	100 mg/Tabl
	Agontan	22, 100 mg/Amp
Kaliumjodid	Compretten Kalium jodatum „MBK"	0 1, 0,5 g KJ/Compr

V. Spezifisch wirksame Verbindungen

Thyreostatische Verbindungen		
Methylthiouracil	MTU Bayer	100 mg/Tabl
	MTU Woelm	50, 100 mg/Tabl
Propylthiouracil	Propycil	50 mg/Tabl
Diaethylthiobarbitursäure	Thiothyr	50 mg/Tabl
Methylmercaptoimidazol	Favistan	20 mg/Tabl

Präparateverzeichnis

Um die Orientierung über die im Handel erhältlichen Präparate, soweit sie auf den Stoffwechsel Bezug haben, zu erleichtern, wurden in der folgenden Liste die biochemischen Bezeichnungen den Handelsnamen gegenübergestellt. Von den Mischpräparaten wurden nur die sogenannten B-Komplex- und Polyvitamin-Präparate berücksichtigt, von den Organextrakten nur die hinreichend standardisierten.

Die Zusammenfassung erfolgte in folgenden Gruppen:

I. *Nahrungsstoffe*
- Kohlenhydrate
- Fettsäuren
- Eiweiße und Aminosäuren

II. *Vitamine und vitaminartige Verbindungen*
- A, B, C, D, E, K, Polyvitaminpräparate

III. *Hormone und hormonartig wirksame Verbindungen*

a) *Eiweiße und Peptide*
- Hypophysenhinterlappenhormone
- Hypophysenvorderlappenhormone
- Parathormone
- Insuline
- Schilddrüsenhormone

b) *Steroide*
- Nebennierenrindenhormone (Corticoide)
- Männliche Geschlechtshormone
- Weibliche Geschlechtshormone: 1. Follikelhormon
  2. Corpus-luteum-Hormon

IV. *Anorganische Verbindungen*
- Fe, Ca, Mg, Co, J (Dijodtyrosin)

V. *Spezifisch wirksame Verbindungen* (soweit nicht unter I—IV)
- Thyreostatische Verbindungen
- Antidiabetische Verbindungen
- Uricosurische Verbindungen
- Antilipämische Substanzen
- Antikoagulantien und Koagulantien
- Diuretische Verbindungen
- Weckmittel
- Ionenaustauscher
- Fermente
- Verschiedene Verbindungen

VI. *Diagnostica*

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Antikoagulantien und Koagulantien		
Heparin	Heparin Novo	25 000 E/Amp
	Liquemin	25 000 E/Amp
	Liquemin Depot	40000 E 120000 E/Amp
	Thrombophob	25 000 E/Amp
	Depot Thrombophob	40000 E/Amp
	Thrombo Vetren	4000 E/Amp
	Vetren	200 E/Amp
		Substanz 2 mg
Heparinartig	Thrombocid	100 mg/Amp
Cumarin Derivate	Marcumar	3 mg/Tabl
	Sintrom	4 mg/Tabl
	Tromexan	0 3 g/Tabl
Thrombin	Alexan	63 126 E/Amp
	Topostasin	3000 NIHE/Flasche
	Topostasin per os	1500 NIHE/Beutel
Thrombokinase	Tachostyptan	100 mg/Amp
	Thrombokinase Geigy	10 mg/Tabl
Rutin	Birutan	50 mg/Tabl
		100 300 mg/Amp
	Rutinion	20 50 mg/Tabl
		100 mg/Amp
Protaminsulfat	Protaminsulfat Novo	100 mg/Amp
	Protamin Roche	50 250 mg/Amp
	Protamin Nordmark	50 250 mg/Amp

Antilipämische Substanzen

siehe unter A (Anticoagulantien) Heparin

Ionenaustauscher		
H und K gegen Na (für Na freie Ernährung)	Masoten	10 g/Beutel
Ca gegen H (als Antacidum)	Talimon Neu	0 3 g/Tabl od 50% *Granulat*
Fermente		
Histaminase	Torantil ®	5 E/Dragee 1 E/Amp
Hyaluronidase	Apertase ®	50 Viskos E/Amp
	Hyasmonta	400 IE/Amp
	Kinetin	150 IE/Amp
	Luronase	150 IE/Amp
Pepsin	Citropepsin	0 1 g/Tabletten
	Pepsinuriat	0 2 g/Tabletten
Trypsin	*Trypure Novo*	50 mg/Amp
Pancreasfermente	Pankreatin Brunnengraber	Dragee
	Pankreon	*Tabletten Dragee* Substanz
	Panpeptal	Dragée
	Panzynorm	Dragee

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Vitamine B		
Nicotinsäureamid (Niacin, PP-Faktor)	Benicot	100 mg/Amp. oder Tabl.
	Nicobion	100 mg/Amp. od. 200 mg/Tabl.
	Nicotinsäureamid Bayer	0,25 g/Tabl. oder 0,1 g/Amp.
B_1 (Aneurin, Thiamin)	Benerva	5 mg/Amp. oder Tabl.
	Benerva forte	25 mg/Amp. od. 50 mg/Dragee
	Benerva fortissimum	100 mg/Amp. oder 500 mg 100 mg/Dragee [Amp. Fl.]
	Betabion	5 mg/Amp. oder Tabl.
	Betabion forte	25 mg/Amp. oder 50 mg/Tabl.
	Betabion fortissimum	100 mg/Amp., 500 mg/Inj.glas
	Betaxin	5, 50 mg/Tabl. 5, 25, 100 mg/Amp.
(Cocarboxylase	Berolase	50 mg/Amp. Paare)
B_2 (Riboflavin)	Beflavin	10 mg/Amp.
	Lactoflavin „Bayer“	10 mg/Amp.
	Lactoflavin „Merck“	10 mg/Amp. oder Dragée
B_6 (Adermin, Pyridoxin)	Benadon	100 mg/Amp. oder Supp. 40 mg/Dragée oder Tabl.
	Hexobion	100 mg/Amp. oder Supp. 40 mg/Tabl. oder Dragée
Panthenol	Bepanthen	500 mg/Amp. od. 100 mg/Tabl. 5% Lösung und Salbe
B_{12}	Cytobion	15, 30, 1000 γ/Amp. 1000, 5000 γ/Inj.glas 30 γ/cm³ (Tropfen) 5 γ/Dragée
	Rubivitan	15, 30, 1000 γ/Amp. 30 γ/cm³ (Tropfen) 150 γ, 1000 γ und 5000 γ/Inj.glas
Folsäure	Folsan	5 mg/Tabl. oder 15 mg/Amp.
B-Komplex	BVK „Roche“	Amp., Dragees, forte-Dragées, Sirup
	Polybion	Amp., Dragée, forte-Dragée, Tropfen
Vitamin C (L-Ascorbinsäure)	Cantan ®	50 mg/Tabl. od. 100 mg/Amp.
	Cantan „stark“	200 mg/Tabl. od. 500 mg/Amp.
	Cebion	50, 200, 500 mg/Tabl. 100, 500 mg, 1 g/Amp.
	Cebion-Paste	15 g
	Redoxon	50 mg/Tabl. od. 100 mg/Amp.
	Redoxon forte	200 mg/Tabl. od. 500 mg/Amp.
	Redoxon fortissimum	500 mg/Tabl. oder 1 g/Amp.
	Vicelat	50, 200 mg/Tabl. 200, 500 mg, 1 g/Amp.
Vitamin D		
D_3	D-Tracetten	10 000 IE/Tabl.
	D-Tracetten „fort“	40 000 IE/Tabl.
	Vigorsan „forte“ D_3	200 000 IE/Tabl.

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Trope Hormone aus Hypophysenvorderlappen		
adrenocorticotrop	Acethropan ®	10, 25, 40 IE/Amp
	Depot-Acethropan	10, 40 IE/Amp
	ACTH Schering	2,5, 10, 25, 40 IE/Amp
	ACTH Schering Depot	40, 100 IE/Flasche
	Cibacthen	40 IE/Flasche
	Cibacthen Gel	40 IE/Flasche
	Cortiphyson	10, 25 IE/Amp
	Cortiphyson Depot	20 IE/Amp
thyreotrop	Pretiron	500 MsE/Amp
gonadotrop	Prolan	100, 500, 2000 IE/Amp
Epithelkörperchenhormon	Parathorm	20 Collip E/Amp
	Parathormon Vinces	40 Collip E/Amp
Insuline		
Alt-Insulin	Insulin Brunnengräber	
	Insulin Hoechst	
	Insulin Mack alt	
	Insulin Vinces	
	Insulin Horm	je 40 IE/cm³
	Normal-Insulin Novo	20, 40 und 80 IE/cm³
Depotinsulin		40 und 80 IE/cm³
Protamin-Zink-Insulin	Depotinsulin Horm	
	Depotinsulin Vinces	
	Klares P.Z. Insulin Brunnengräber	
	Depot-Insulin Mack klar	
	P.Z. Insulin Organon	
Surfen-Insulin	Depot-Insulin Hoechst klar ®	je 40 IE/cm³
Globin-Insulin	Welcome	40 IE/cm³
Kombiniertes Insulin Depot + Alt-Insulin	Di-Insulin Novo	40 IE/cm³
	Komb-Insulin ®	40 IE/cm³
Kristallsuspension	Long-Insulin ®	40 IE/cm³
	Insulin Novo Semilente	40 IE/cm³
	Lente	40 IE/cm³
	Ultralente	40 und 80 IE/cm³
	Z.N. Insulin Organon	40 IE/cm³
		40 IE/cm³
Schilddrüsenhormone		
Schilddrüsenextrakte	Thyreo Mack	0,1 g/Tabl bzw. 0,3 g Dragee
	Thyreoid Dispert	5, 10, 30 E/Tabl
	Thyreohorm	0,1 mg J/Dragee = 0,5 E
	Thyreoidin Merck	40, 100 IE/Tabl
Thyroxin	Thyroxin Roche	1 mg/Tabl oder Amp
Trijodthyronin	Trijodthyronin Hoechst	0,05 mg/Tabl

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Testosteron und -verbindungen	Testoviron	10, 25, 50 mg/Amp. 100 mg/Implantat
	Testoviron T	2, 5 mg/Tabl.
	Testoviron Depot	50 mg/Flasche 50, 100, 250 mg/Amp.
Weibliche Geschlechtshormone		
1. Follikelhormon		
Oestradiol und -ester	Depofemin ®	2,5, 5 mg/Amp./Manole
	Follikosid	1, 5, 25 mg/Amp.
	Ovocyclin	0,05 mg/Tabl. 0,1, 1 mg Ling. 20 mg/Impl.-Tabl.
	Ovocyclin M	1, 5 mg/Amp.
	Progynon	10 mg/Amp. 0,1, 1 mg/Dragée 10, 20 mg/Implantat
	Progynon M	0,2 mg/Tabl.
	Progynon C	0,02 mg/Tabl.
	Progynon Salbe	2 mg/Tube
	Progynon Tropfen	2 mg/Flasche
	Progynon Depot	10, 40 mg/Amp.
	Progynon B oleosum	1 mg/Amp.
	Progynon B forte	5 mg/Amp.
Stilbene	Cyren A	5, 10, 25 mg/Preßl.
	Cyren B	0,25, 0,5 mg/Tabl. 0,5, 2,5 mg/Amp.
	Depot Cyren	15 mg/Amp.
	Oestromon	1 mg/Tabl. 1, 3 mg/Amp. Tropfen 0,35 mg/cm³
	Depot Oestromon	12 mg/Amp.
2. Corpus luteum Hormone		
Progesteron	Luteosid	5, 10, 30, 50 mg/Amp.
	Lutocyclin	5, 10, 20 mg/Amp., 100 mg/Impl.-Tabl.
	Lutocyclin M	50 mg/Amp.
	Lutren ®	5, 10 mg/Amp. 5, 10 mg/Manole 50 mg/Flasche
	Proluton	5, 10 mg/Amp. 100 mg Implantat
Progesteronverbindungen	Lutocyclin	5 mg/Ling.
	Proluton Depot	65, 125 mg/Amp.
	Proluton C	10 mg/Dragées
	Proluton	5, 10 mg/Amp. 100 mg/Implantat
	Proluton [illegible]	20 mg/

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Diuretische Verbindungen		
Hg Diuretica		
	Esidron	43 mg Hg/Amp
	Katonil	10 mg Hg/Tabl oder 39 mg Hg/Amp
	Rediralt	20 mg Hg/Amp oder 32 mg Hg/Dragee
	Salyrgan®	38 mg Hg/Supp, Dragée 38,76 mg/Amp
Theophyllin-Aethylendiamin	Euphyllin	0,24–0,48 g/Amp, 0,1 g/Tabl
Theophyllin-Diaethanolamin	Deriphyllin	0,4 g/Amp oder 0,1 g/Tabl 0,6 g/Supp
Theophyllin-Monoaethanolamin	Unophyllin	0,26 g/Amp
Oxyaethyltheophyllin	Cordalin	0,22 g/Amp oder 0,055 g/Tabl 0,33 g/Supp
Dioxypropyltheophyllin	Theal	0,25 g/Amp oder 0,1 g Tabl
Theobromin	Diuretin	0,5 g/Tabl
Acetazolamid	Diamox	250 mg/Tabl
Antidiabetische Verbindungen		
Insuline (siehe Abschn. IIIa)		
Sulfonamide		
N_1-Sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamid	Invenol®	0,5 g/Tabl
	Nadisan®	0,5 g/Tabl
N-(Methyl-benzol-sulfonyl)-N'-butylharnstoff	Artosin	0,5 g/Tabl
	Rastinon	0,5 g/Tabl
Gichtmittel und uricosurische Verbindungen		
Colchicin	Colchicin Compretten	1 mg/Comprette
Acetylsalicylsäure	Acidum acetylosalicylicum	Substanz
	Aspirin	0,5 g/Tabl
Dioxo-diphenyl-butyl-pyrazolidin (Phenylbutazon)	Butazolidin	0,6 g/Amp, 0,2 g/Dragée 0,25 g/Supp
p-Carboxybenzolsulfodipropylamid	Benemid	0,5 g/Tabl
p-Carboxybenzolsulfodiaethylamid	Longacid®	0,25 g/Dragée
p-Carboxybenzolsulfobenzylamid	Caronamid	0,5 g/Tabl
Phenylchinolincarbonsäure	Atophan	0,5 g/Tabl oder Substanz
Phenylchinolincarbonsäureester	Novatophan	0,5 g/Tabl oder Substanz
	Atophanyl	100 mg/Amp
Weckmittel		
	Isophen	3 mg/Tabl, 15 mg/Amp
	Pervitin	3 mg/Tabl, 15 mg/Amp
	Preludin	25 mg/Tabl
	Ritalin	10 mg/Tabl

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Verschiedene		
Dehydrocholsäure	Decholin	0,25 g/Tabl 0,5–1–2 g/Amp
Cholin	Cholin Hoechst Cholinchloratum Merck	0,5 g/Kapsel Substanz 2 g/Amp
Harnstoff	Ituran	5,0 g/Tabl
BAL	Sulfactin Hamburg	100 mg/Amp
Aethylendiamintetraessigsaures Na-Ca	Mosatil	50–100–200 mg/Amp
VI Diagnostica		
Bilirubin	Bilirubin Hamburg	0,05 g/Amp
Bromsulfophthalein	Bromthalein Hepartest Cassella	500 mg/Amp 500 mg/Amp
Phenolphthalein	Phenolphthalein	Substanz
Indigocarmin	Indigocarmin Merck	0,01–0,02 g/Amp
p-Aminohippursaures Natrium	Nephrotest [illegible]	2,0 g/Amp

Das Präparateverzeichnis wurde unter Mitwirkung von Herrn Dr. H. D. Frings nach Angaben der pharmazeutischen Industrie zusammengestellt. Um Irrtümer oder zwischenzeitliche Änderungen auszuschließen, empfehlen wir die Angaben mit der Roten Liste zu vergleichen.

Autorenregister

Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen Zitaten ohne Literaturhinweis

72 Thannhauser, Lehrbuch

L

Sachregister

A

H